Benzodiazepines

Algemeen voorwoord

Bronnen

Dit dossier, dat gemaakt is in opdracht van VAD, bevat drie documenten, telkens over één geneesmiddelengroep, nl. benzodiazepines, analgetica en antidepressiva.

Voor de samenstelling van dit dossier hebben we ons gebaseerd op verschillende literatuurgegevens.
De zoekstrategie voor literatuur bestaat erin in de eerste plaats gegevens te verzamelen die reeds een overzicht bevatten van goed uitgevoerd onderzoek. Onder kwalitatief goed uitgevoerd onderzoek verstaan we in de eerste plaats gerandomiseerd en indien mogelijk dubbel blind uitgevoerd onderzoek. Het staat vast dat de wijze waarop wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd wordt, invloed heeft op de bekomen resultaten. Dubbel blind betekent dat patiënten noch artsen weten welke behandeling toegediend wordt. Als artsen en/of patiënten niet geblindeerd zijn voor de behandeling en dus weet hebben hiervan, kan dit een vertekening van het bekomen effect voor gevolg hebben. Men spreekt hier over 'bias'. Als patiënten niet gerandomiseerd werden, wat betekent dat ze niet op een toevallige wijze aan een bepaalde behandeling toegewezen werden, kan ook dit het effect van de behandeling beïnvloeden.

Zich baseren op dergelijk goed uitgevoerd onderzoek voor de praktijkvoering, is wat men nu 'evidence-based' medicine is gaan noemen.
Een aantal bronnen die hieraan tegemoet komen en die in dit dossier regelmatig gebruikt werden, zijn o.m.:

- de Cochrane Library[1]. Op internationaal niveau bestaat een Cochrane Collaboration, die centra heeft in verschillende landen. De bedoeling van deze centra is bestaande wetenschappelijke gegevens bundelen in systematische reviews en meta-analyses, om op deze wijze het klinisch nut van een behandeling beter en sneller te kunnen beoordelen in de praktijk.

- het boek 'Clinical Evidence'[2]. Dit is een compendium waar men vertrekt van klinische vragen en nagaat welk wetenschappelijk onderzoek hierover beschikbaar en nog niet beschikbaar is.

- Nederlandse Standaarden[3]. Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft reeds vrij lang een traditie in het produceren van guidelines voor de huisartsgeneeskunde, zowel wat betreft diagnostiek als wat betreft behandeling.

Naast deze overzichtspublicaties, hebben we in belangrijke mate gebruik gemaakt van een aantal onafhankelijke geneesmiddeleninformatiebronnen. Internationaal bestaat er een vereniging, nl. ISDB[4] (International Society of Drug Bulletins), waarvan Projekt Farmaka overigens ook lid is. Deze vereniging overkoepelt alle centra die industrie-onafhankelijke geneesmiddeleninformatie promoten en hiertoe ook een tijdschrift uitgeven.
Voor België zijn dit: de Folia Pharmacotherapeutica[5] (Belgisch Centrum voor Farmakotherapeutische Informatie vzw) en Geneesmiddelenbrief[6].
Voor Frankrijk is dit: La Revue Prescrire[7] en voor Nederland: Geneesmiddelenbulletin[8].

Waar de bovengenoemde geraadpleegde bronnen geen antwoord konden geven op de problematiek, is gezocht naar originele publicaties. Dit is bv. vaak het geval wanneer we zoeken naar epidemiologische gegevens over gebruik en gebruikskenmerken.

Daarnaast hebben we ons voor de farmacologische eigenschappen van de geneesmiddelen in grote mate gebaseerd op bestaande handboeken, nl. het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium[9] (België), het Farmacotherapeutisch Kompas[10] (Nederland) en de Martindale[11].

Opbouw van het dossier

Ieder van de 3 documenten bevat 3 grote delen: 1. het middel; 2. de gebruiker; 3. de omgeving van de gebruiker.

De gegevens over het geneesmiddel zijn voor de drie groepen op dezelfde manier weergegeven. Het gaat hierbij telkens over het werkingsmechanisme, de indicaties waarvoor het geneesmiddel aangewezen is, de werkzaamheid van het geneesmiddel, de ongewenste effecten (of bijwerkingen), de contra-indicaties, interacties en gebruik bij zwangerschap en borstvoeding.

Het onderzoek over de gebruiker en/of de omgeving is voor de drie geneesmiddelengroepen niet even uitgebreid. Hier moeten we vaststellen dat we voor de Belgische situatie enkel wat betreft benzodiazepines over voldoende wetenschappelijk onderzoek beschikken, om een goed onderbouwd profiel van de gebruiker, de gebruikspatronen en gebruikskenmerken, en de invloed van verschillende partners (voorschrijver, apotheker, familie, overheid, farmaceutische industrie) te schetsen. Over deze gegevens beschikken we in de Belgische context niet voor analgetica en antidepressiva. Dit betekent dat echte determinanten voor het gebruik van analgetica en antidepressiva alsnog ontbreken. Toch kunnen bepaalde Bepaalde gebruikspatronen en evoluties kunnen evenwel wel vastgesteld worden. Maar goed opgezet wetenschappelijk onderzoek dat duidelijk maakt welke uit de vele beïnvloedende factoren nu precies belangrijk zijn om interventies op te baseren, ontbreekt voor beide geneesmiddelengroepen.

Bij het gebruik van geneesmiddelen spelen verschillende factoren en verschillende partners een rol. Dat deze niet altijd dezelfde belangen hebben werd in december jl. in een editorial van de Jama[12] nog eens duidelijk gemaakt, als het gaat om de vraag welk antidepressivum de voorkeur geniet. Artsen en patiënten zoeken meestal naar een behandeling met antidepressiva waarbij voor de patiënt het grootste nut en de minste kans op bijwerkingen bestaat. De overheid zoekt naar een middel om de kosten te kunnen verminderen, terwijl de farmaceutische industrie zoekt naar een uniek voordeel voor een specifiek antidepressivum, zodat het niet meer nodig is om te concurreren op basis van een lagere prijs.

Een goed inzicht in de rol van alle partners, zeker ook als het gaat om geneesmiddelen zonder voorschrift zoals analgetica, is onontbeerlijk voor verdere interventies.

Praktisch

In principe wordt in dit dossier voor de benaming van geneesmiddelen steeds gebruik gemaakt van de stofnaam, en niet van de merknaam. Waar het om weinig bekende stofnamen gaat, is de merknaam vermeld tussen haakjes. Als bijlage 1 van elk document is een lijst opgenomen van alle in België beschikbare resp. analgetica, antidepressiva en benzodiazepines, met vermelding van de stofnaam én de merknaam.

Verschillende woorden in het dossier zijn gemerkt met een sterretje. Dit betekent dat deze woorden opgenomen zijn in de afzonderlijk bijgevoegde verklarende woordenlijst.

Volgende auteurs hebben meegewerkt aan de productie van dit dossier: Dominique Boudry, Hilde Habraken, Kris Soenen en Katia Verhamme.

We bedanken ook graag Gilles Geeraerts (VAD) en Jan Van Bouchaute (MSOC Gent) voor hun waardevolle feedback.

Projekt Farmaka in opdracht van VAD, december, 2001

Referenties

1. Cochrane Collaboration. http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm
2. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for health care. BMJ Publishing Group. http://www.clinicalevidence.org
3. Standaarden Nederlands Huisartsen Genootschap. http://nhg.artsennet.nl/
4. ISDB. International Society of Drug Bulletins. http://prn.usm.my/isdb.html
5. Folia Farmakotherapeutica. http://www.bcfi.be/folia_nl/index.htm
6. Geneesmiddelenbrief. http://www.farmaka.be/GB_ne.htm
7. La Revue Prescrire. http://www.esculape.com/prescrire/sommaire.html
8. Geneesmiddelenbulletin. http://www.geneesmiddelenbulletin.nl/
9. Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium. http://www.bcfi.be
10. Farmacotherapeutisch Kompas, 2000/2001. College voor Zorgverzekeringen, Nederland.
11. Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-second edition. Pharmaceutical Press, London.
12. Simon G. Choosing a First-Line Antidepressant. Equal on Average Does Not Mean Equal for Everyone. Jama 2001;23:3003-4.

Inhoudsopgave

Deel 1. Middel

Hoofdstuk 1. Werkingsmechanisme van benzodiazepines

(Farmacotherapeutisch Kompas, Ashton 2000)

Het exacte werkingsmechanisme en de precieze aangrijpingspunten van de benzodiazepines zijn nog niet volledig opgehelderd.
Alle benzodiazepines oefenen hun werking uit door het effect van de neurotransmitter GABA te verhogen. GABA (gamma-amino-boterzuur) is een neurotransmitter, een lichaamseigen stof die boodschappen overbrengt van het ene neuron (zenuwcel, hersencel) naar het andere. GABA brengt een inhiberende, dempende boodschap over: het vertelt de hersencellen het kalmer aan te doen en minder prikkels uit te sturen. Aangezien ongeveer 40% van de miljoenen hersencellen respons geven op GABA, betekent dit een veralgemeende kalmerende werking op de hersenen. Het natuurlijk effect van GABA (dat als het ware de lichaamseigen tranquillizer is) wordt verhoogd door de benzodiazepines die aldus een extra (en vaak excessieve) inhiberende invloed op de neuronen hebben.
Benzodiazepines oefenen deze werking uit door zich te binden zich op benzodiazepine-receptoren, die gesitueerd zijn op de GABA-receptor. Het binden van een benzodiazepine op deze plaats versterkt de werking van GABA, waardoor de cel meer resistent wordt tegen prikkeling.
Als gevolg van de verhoging van de inhiberende activiteit van GABA, veroorzaakt door benzodiazepines, worden verschillende soorten neuronen in verschillende delen van de hersenen geïnhibeerd.
Andere benzodiazepinereceptoren, niet gelinkt aan GABA, zijn aanwezig in nier, dikke darm, bloedcellen en bijniercortex en deze kunnen ook aangetast worden door sommige benzodiazepines. Deze directe en indirecte werkingen zijn verantwoordelijk voor de ongewenste effecten van benzodiazepines.
Men heeft drie subtypes van benzodiazepinereceptoren geïdentificeerd, maar het is nog onduidelijk of de verschillende benzodiazepine-receptorsubtypen overeenstemmen met verschillende farmacologische effecten. Alle benzodiazepines hebben, in min of meerdere mate kalmerende, slaapverwekkende en angstwerende eigenschappen. Bovendien hebben ze ook anticonvulsieve en spierontspannende eigenschappen en veroorzaken ze anterograde amnesie.

Bespreking van benzodiazepines in dit rapport geldt enkel voor het gebruik als angstwerende en slaapverwekkende middelen. Benzodiazepines voorgeschreven als spierrelaxantia en anti-epileptica worden verder buiten beschouwing gelaten.

Hoofdstuk 2. Indicaties

De indicaties voor het gebruik van benzodiazepines, zoals geformuleerd in het Geneesmiddelenrepertorium 2001, zijn de volgende:

- Algemeen: benzodiazepines kunnen gebruikt worden voor de behandeling van angst, slapeloosheid en epilepsie.

- Bij **slapeloosheid** dienen eerst de oorzakelijke factoren aangepakt te worden. Indien toch een hypnoticum gegeven wordt, is een benzodiazepine de eerste keuze, maar het gebruik dient tot enkele dagen beperkt te worden.

- Bij angst verdient cognitieve gedragstherapie de voorkeur. Medicatie heeft slechts een beperkte plaats. Ook hier moeten duur en dosis van de behandeling zo beperkt mogelijk gehouden worden.

Daarnaast worden benzodiazepines gebruikt, en zijn ze ook in België geregistreerd, voor een aantal andere indicaties:

- preventie of behandeling van ontwenningssyndroom (alcoholontwenning);
- spiercontracturen bij neurologische of musculaire aandoening, spasticiteit;
- status epilepticus, koortsstuipen bij het kind;
- tetanus;
- eclampsia*;
- premedicatie en basale sedatie bij anesthesie of bepaalde onderzoeken vb endoscopie;
- inductie bij algemene anesthesie;
- sedatie in intensieve zorgen (beademde patiënt).

Hoofdstuk 3. Werkingsduur en dosering van benzodiazepines

Anxiolytische, spierrelaxerende en slaapverwekkende eigenschappen variëren in mindere mate per preparaat dan per patiënt en met de dosis. Bij de individuele patiënt is niet goed te voorspellen welke eigenschap zich het sterkst zal manifesteren. De verschillen zijn meer farmacokinetisch (zie verder) van aard, waardoor de diverse benzodiazepines zich onderscheiden in snelheid van inwerkingtreding, werkingsduur en interacties. *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

Er zijn geen overtuigende studies die aantonen dat benzodiazepines onderling klinisch belangrijke verschillen vertonen *(Projekt Farmaka, 1997)*.
Op basis van *farmakokinetische eigenschappen* (eliminatiehalfwaardetijd*, resorptie, verdeling en het al of niet vormen van actieve metabolieten) worden klassiek drie groepen onderscheiden: kortwerkende, halflang- en langwerkende benzodiazepines *(Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium 2001):*

- Kortwerkende middelen: triazolam.
- Halflangwerkende benzodiazepines: alprazolam, bromazepam, brotizolam, clotiazepam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam .
  Voor deze middelen verwacht men een middellange werkingsduur.
- Voor de andere benzodiazepines suggereren de farmacokinetische eigenschappen een langere werkingsduur.

Op deze basis worden benzodiazepines met een halflange werkingsduur eerder als slaapmiddel voorgeschreven. Voor gebruik bij angst krijgen middelen met langere werkingsduur de voorkeur.

De eliminatie van veel benzodiazepines gebeurt in de lever via de methylering of invoering van een hydroxylgroep. Pas dan is uitscheiding mogelijk door de nier. De zo gevormde metabolieten vertonen vaak een eigen benzodiazepine-aciviteit. Chloordiazepoxide, clorazepaat, diazepam, ketazolam en prazepam leveren de metaboliet nordazepam, waarvan de halfwaardetijd circa negentig uur kan bedragen.
Andere benzodiazepines zoals alprazolam, lorazepam en oxazepam hebben geen actieve metabolieten.
De duur van de werking wordt voor een groot deel bepaald door de hoogte van de *dosering.*
Een product met relatief langere eliminatiehalfwaardetijd heeft, mits toegediend in lage dosering, in het algemeen geen nawerking de volgende dag. Aan de andere kant is een benzodiazepine met kortere eliminatiehalfwaardetijd niet automatisch kortwerkend. Na toediening van een dubbele dosis zal het langer duren voordat de plasmaconcentratie onder de minimaal effectieve concentratie is gekomen. *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

Verder bestaan er grote verschillen in *gevoeligheid per persoon*. Het is daarom aan te raden bij het starten van een behandeling met benzodiazepines lage doses te gebruiken.

Voor *bejaarden* en personen met *lever-en nieraandoeningen* zijn in het algemeen de vereiste doses lager, daar bij deze personen de benzodiazepines trager afgebroken en uit het lichaam verwijderd worden.

Bij de keuze van het preparaat is het ook is het van belang onderscheid te maken tussen *intermittente of dagelijkse* toediening. Bij intermittente of eenmalige toediening kan de werkingsduur van de molecule vaak van ondergeschikt belang zijn. Daarentegen, bij dagelijkse toediening van een middel met lange werkingsduur treedt ophoping (cumulatie) op, met als gevolg een steeds hogere plasmaspiegel. *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

Op grond van de snelheid van het intreden van de werking en de eliminatiehalfwaardetijd worden sommige stoffen meer als hypnoticum en andere meer als anxyoliticum geschikt geacht. Deze indeling is kunstmatig; zo kan dosering meer van invloed zijn op de werkingsduur dan de eliminatiehalfwaardetijd *(Gorgels 2001)*.

Hoofdstuk 4. Rol van benzodiazepines bij slapeloosheid

4.1. Slaap en slaapproblemen

Slaap is een actief proces, waarbij een 5-tal stadia (of slaapcycli) doorlopen worden. De slaap begint met stadium 1, nl. lichte slaap, waarbij men nog zeer gemakkelijk ontwaakt. Stadium 2 wordt ook nog tot de ondiepe slaap gerekend en vormt de overgang naar stadia 3 en 4. De stadia 3 en 4 zijn gekenmerkt door diepe slaap, waaruit men moeilijk ontwaakt. Deze stadia zouden vooral een herstellende functie hebben. Na het 4° stadium komt even terug een stadium 2 – lichte slaap – waarna men tenslotte in stadium 5, de droomslaap (of REM-slaap : Rapid Eye Movement of snelle oogbewegingen) terecht komt. Naar het einde van de nacht neemt het aandeel REM-slaap toe en vermindert het aandeel non-REM-slaap. Dit betekent dat, naarmate de nacht verstrijkt de slaap oppervlakkiger wordt en de kans op vaker wakker worden toeneemt.
Het aantal uren slaap dat men nodig heeft, kan sterk individueel verschillen. Men spreekt daarom over 'kortslapers' en 'langslapers'. Voor 'kortslapers' volstaat een korte slaaptijd. 'Langslapers' hebben meer uren slaap nodig. Het feit van minder of meer slaap nodig te hebben duidt hier niet op een slaapstoornis, maar op een natuurlijke behoefte. Een ander onderscheid is dit tussen 'avondmensen' en 'ochtendmensen'. Alnaargelang de eigen biologische klok, kan men ofwel 's avonds vroeg gaan slapen om 's morgens goed uitgerust te zijn (ochtendmensen), terwijl anderen 's avonds zeer actief zijn maar 's morgens trager op gang komen (avondmensen).

Bij het ouder worden verandert het slaappatroon. De hoeveelheid diepe slaap neemt af, waardoor men vaker wakker wordt en ook langer wakker ligt. Dit is een natuurlijk verloop van de slaap en dus evenmin een slaapstoornis.

Bij de diagnostiek van slapeloosheid wordt in de Standaard van het Nederlandse Huisartsen Genootschap *(1999)* op de eerste plaats het bestaan van pseudo-insomnia uitgesloten. "Pseudo-insomnia" betekent dat iemand klachten heeft van slapeloosheid, maar dat deze klachten geen belemmering zijn voor een normaal functioneren overdag. In dit geval volstaat het volgens de auteurs om informatie te geven over een normale slaap en slaaphygiëne.
Als pseudo-insomnia uitgesloten wordt, gaat men vooral kijken naar de duur van de slapeloosheid.

Zowel de Nederlands Standaard *(1999)* als het Brits Nationaal Formularium *(2001)* maken hier een onderscheid tussen kortdurende en langerdurende slapeloosheid.

- Kortdurende slapeloosheid betekent slapeloosheid die minder dan 3 weken bestaat en waarbij men minstens 2 maal per week slecht slaapt. Oorzaken kunnen zijn: psychosociale problemen (acute emotionele of situationele problematiek), lichamelijke symptomen of verstoring van dag-nachtritme.

- Langerdurende slapeloosheid of chronische slapeloosheid duurt minstens 3 weken met eveneens een slechte slaap van minstens 2 maal per week. Als slaapverstorende factoren worden hier genoemd: chronische somatische aandoeningen, chronische psychosociale problemen, psychiatrische stoornissen (vooral depressie), slechte slaapgewoontes, intoxicaties en bijwerkingen (bv. alcohol, coffeïne, geneesmiddelen), geconditioneerde slapeloosheid (angst niet meer te kunnen slapen), typische slaapaandoeningen (bv. slaapapneu, rusteloze benen).

Het Belgisch Geneesmiddelenrepertorium *(2001)* stelt dat in eerste plaats een niet-medicamenteuze oorzakelijke behandeling de voorkeur verdient. Niet-medicamenteuze therapieën blijken effectief, zelfs op hogere leeftijd *(Morin 1999, NHG Standaard 1999, Morin 1994, Kupfer 1997)*. De niet-medicamenteuze behandelingen houden over het algemeen volgende elementen in:

- cognitieve controle op de slaap: voorlichting over de normale slaapfysiologie (ook bij het ouder worden), omgaan met irreële verwachtingen of misverstanden ten aanzien van de slaap);
- slaaphygiënische maatregelen: voeding, beweging en ontspanning overdag, op hetzelfde tijdstip slapengaan en opstaan, ...
- gedragstherapeutische technieken: stimuluscontrole (vermijden van slaapbelemmerende elementen); slaaprestrictie (beperken van de tijd in bed); progressieve relaxatietechnieken, ademhalingstechnieken, biofeedback, ...

Deze gedragstherapeutische benadering wordt, naast individuele behandeling, o.m. in slaapcursussen toegepast. In Nederlands schat men de succespercentages van een slaapcursus bij patiënten met vaak chronische slaapklachten op 50 tot 70%.
Op basis van onderzoek waarbij farmacotherapeutische behandeling vergeleken wordt met gedragstherapeutische interventie bij oudere personen, stellen de auteurs van de Nederlandse Standaard dat het effect van de gedragstherapie langer blijft aanhouden.

4.2. Effect van benzodiazepines op de slaap

Benzodiazepines vergroten de effectieve slaaptijd doordat men minder dikwijls en minder langdurig wakker wordt. Ze verkorten de inslaaptijd en verhogen de wekdrempel. Bij het begin van de inname kan de slaapduur langer worden in vergelijking met placebo *(Projekt Farmaka, 1997)*.

Door ontwikkeling van tolerantie nemen de beoogde sederende en hypnotische effecten al na enkele dagen tot weken af. Onderzoek met slaap-EEG's liet na 1 tot 4 weken behandeling met benzodiazepines een terugkeer zien naar aanvangswaarden *(Gorgels 2001)*. Zelfs de initiële verbetering bij slaapklachten is vaak beperkt en soms totaal afwezig *(Projekt Farmaka 1997)*.

In een meta-analyse[1] onderzoeken Nowell et al *(1997)* het effect van benzodiazepines en zolpidem in geval van chronische of primaire insomnia*. De slapeloosheid is reeds meer dan één maand aanwezig en de patiënten omschrijven de slaap als zijnde "niet herstellend". De ingestelde behandeling duurt gemiddeld 7 dagen (range 4 tot 35 dagen).
De gemeten uitkomsten zijn: inslaaptijd, totale slaapduur, aantal waakperiodes en subjectieve kwaliteit van de slaap.
Voor de vier uitkomsten is medicatie actiever dan placebo, en de effectgrootte* is middelmatig.
De praktische waarde van deze besluiten wordt gelimiteerd door de korte tijdsduur van de studies. Er wordt geen enkele informatie gegeven over het effect van benzodiazepines op

[1] Nowell 1997: de meta-analyse groepeert 22 dubbelblinde RCT's bij een totale populatie van 1894 patiënten. De populatie is overwegend van middelbare leeftijd, de leeftijd varieert van 18 tot 65 jaar. Zestig procent van de populatie is vrouwelijk. De setting wordt niet gespecifieerd. De gemeten resultaten zijn een combinatie van polysomnografische gegevens (slaaplabo) en dagboeknotities van de patiënt.

de slaap in geval van langere toediening. Bovendien worden ook het algemeen welzijn en functioneren overdag niet beoordeeld.

In een recente meta-analyse *(Holbrook 2000)*[2] wordt een nieuwe poging gedaan een overzicht te geven van baten en risico's van gebruik van benzodiazepines en aanverwanten als behandeling van insomnia. Ook hier is de behandelingsduur kort: gemiddeld 12.2 dagen. De auteurs rapporteren als uitkomst zowel inslaaptijd als totale slaapduur.

- De inslaaptijd, gemeten in het slaaplabo is bij behandeling met benzodiazepines 4.2 minuten korter dan bij placebobehandeling, maar de winst is niet statistisch significant. De patiënt onder benzodiazepines schat zelf zijn inslaaptijd 14.3 minuten korter in dan de patiënt onder placebo. Dit verschil is statistisch significant
- De totale slaapduur, gemeten in het slaaplabo, wordt slechts gerapporteerd in 2 studies, bij een totaal van 35 patiënten. Wie benzodiazepines inneemt slaapt gemiddeld 61.8 minuten langer dan wie placebo inneemt. Dit verschil is statistisch significant.

Dit effect, gebaseerd op meting bij een zeer klein aantal patiënten, wordt door de auteurs afgewogen tegenover de ongewenste effecten (zie verder).
Ook deze meta-analyse vermeldt enkel studies met een zeer korte onderzoeks- en behandelingsduur.

4.3. Ongewenste effecten op de slaap

Het natuurlijk slaappatroon wordt beïnvloed door het gebruik van benzodiazepines. Benzodiazepines veroorzaken een afname van de diepere slaapstadia en een toename van de meer oppervlakkige, gefragmenteerde slaap *(Projekt Farmaka 1997)*.

Over de specifieke functies van de verschillende slaapstadia bestaat nog geen absolute zekerheid. Toch staat vast dat de Slow-Wave-Sleep en de REM-slaap in eerste instantie lichamelijk en geestelijk herstel bewerkstelligen en verwerking stimuleren. Het totaal volume aan SWS- en REM-slaap zou een invloed hebben op het dagelijks functioneren. Slechte slapers hebben een verkorte SWS-slaap. Bij langdurig benzodiazepinegebruik wordt het totale volume SWS bijkomend gereduceerd. Er is eveneens een uitgesproken onderdrukking van de REM-slaap aanwezig. Deze fase van de slaap blijkt vooral met droomactiviteiten gepaard te gaan. Bij stopzetting van langdurig benzodiazepinegebruik, of bij gebruik van ultrakortwerkende slaapmiddelen (triazolam) kan in het einde van de nacht een compensatoire (rebound) toename optreden van de REM-slaap; dit kan leiden tot angstige dromen.
Zonder dat de patiënt dit subjectief ervaart, treedt dus een verslechtering van de slaapkwaliteit op. Langdurig benzodiazepinegebruikers overschatten bovendien hun totale slaapduur.
Onderzoek met slaap-EEG's liet na 1-4 weken behandeling met benzodiazepines een terugkeer zien naar de aanvangswaarden van de slaapduur *(Projekt Farmaka 1997)*. De zelfbeoordeling van de patiënt is hierbij subjectief. Zo óverschatten patiënten die benzodiazepines innemen hun slaaptijd met 72 minuten en onderschatten zij hun slaaptijd na het stoppen met benzodiazepines. Onderzoekers menen dat een mogelijke verklaring kan liggen in de verminderde geheugenfunctie na langdurig gebruik.Hierdoor kan er minder herinnering zijn van nachtelijk wakker liggen *(Projekt Farmaka 1997)*.

[2] Holbrook 2000: de meta-analyse groepeert 45 RCT's (waarvan > 90% dubbelblind) bij een totaal van 2.672 patiënten. De leeftijd varieert van 29 tot 82 jaar. Ongeveer de helft (47%) van de populatie bestaat uit vrouwen.

Hoofdstuk 5. Rol van benzodiazepines bij angst *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

Bij de aanpak van angst dient men na te gaan over welke soort angst het gaat.
Angststoornissen worden volgens de DSM-IV onderverdeeld in:

- Paniekstoornis
- Agorafobie
- Specifieke fobie
- Sociale fobie
- Gegeneraliseerde angststoornis
- Obsessief-compulsieve stoornis
- Posttraumatische stress-stoornis

5.1. Het klassieke indicatiegebied voor benzodiazepines is de veralgemeende angststoornis.

Definitie: excessieve angst en spanning gedurende meer dan 6 maanden, gepaard gaande met symptomen en tekenen van toegenomen motorische spanning (vermoeidheid, beven, agitatie, spierspanning), van autonome hyperactiviteit (kortademigheid, hartkloppingen, monddroogte, koude extremiteiten en duizeligheid) en van verhoogde waakzaamheid (nervositeit, concentratiestoornissen, slaapstoornissen). Er zijn geen paniekaanvallen.

Gegeneraliseerde angststoornis is een chronische aandoening die in het algemeen ontstaat bij jonge volwassenen. De aandoening gaat meestal gepaard met andere psychiatrische stoornissen, en spontane remissie is zeldzaam *(Anoniem 2001)*. Volgens een Amerikaanse studie die zich baseert op de DSM-III-R criteria, zou naar schatting 1 op 20 mensen op een bepaald ogenblik in hun leven veralgemeende angststoornis ontwikkelen. Bij de aanpak van gegeneraliseerde angststoornis dient in de eerste plaats een onderliggende somatische aandoening (bv. endocriene of cardiale problemen) te worden uitgesloten.

Het doel van de behandeling is de angst te verminderen en de levenskwaliteit te verbeteren, met een minimum aan ongewenste effecten. De aanpak van gegeneraliseerde angststoornis bestaat in de eerste plaats uit cognitieve gedragstherapie.
Indien een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, zijn de benzodiazepines de eerste keuze *(Anoniem 2001)*. Het betreft hier een symptomatische behandeling van korte duur. Dit met de bedoeling een vicieuze cirkel te doorbreken, waardoor de patiënt toegankelijker kan worden voor cognitieve gedragstherapie en anders met zijn klachten leert omgaan.

Gale et al *(2000)* vinden één systematische review die een vergelijking maakt tussen benzodiazepines, buspiron (Buspar®) en placebo. Benzodiazepines en buspiron zijn effectiever dan placebo in het behandelen van veralgemeende angst. Er wordt geen directe vergelijking gemaakt tussen benzodiazepines en buspiron.

Eén RCT vergelijkt verschillende benzodiazepines onderling, namelijk alprazolam met vertraagde vrijstelling en bromazepam. Er wordt geen significant verschil qua effect gevonden.
Uit meerdere RCT's kan besloten worden dat het effect van buspiron vergelijkbaar is met dat van de benzodiazepines. Vergeleken met benzodiazepines, zou het effect van buspiron trager optreden. Daartegenover zou buspiron geassocieerd zijn met een geringer risico van ongewenste effecten.
Bijna alle studies die het gebruik van benzodiazepines bij angst onderzoeken, lopen slechts over korte termijn (maximum 12 weken).

In een recente meta-analyse *(Mahe 2000)* probeert men een antwoord te zoeken op de vraag naar lange termijn effecten van benzodiazepines bij angst. De onderzoekstermijn van de geïncludeerde studies bedraagt 3 tot 12 maanden[3]. Ten gevolge van de vele methodologische euvels van de geïncludeerde RCT's, kunnen de auteurs van de review niet tot een conclusie komen. Ze kunnen dan ook niet besluiten dat er een referentie medicamenteuze behandeling is voor behandeling van angststoornissen op lange termijn.

5.2. Benzodiazepines bij paniekstoornissen

- Definitie *(Anoniem 1998)*
  Paniekstoornissen worden gekarakteriseerd door het optreden van minstens 3 paniekaanvallen in een periode van drie weken, en door het gedurende minstens één maand bestaan van angst dat nieuwe aanvallen zullen optreden. Deze *paniekaanvallen* treden op als uitgesproken angst gepaard met fysieke symptomen (hartkloppingen, zweten, beven, stikkingsgevoel, thoracale pijn, nausea, abdominale pijn, paresthesieën, duizeligheid, rillingen, warmte-opwellingen,...) en met psychologische symptomen (verlies van realiteitszin of van de persoonlijkheid, doodsangst, verlies van zelfcontrole,....). De duur van de aanval kan variëren van enkele minuten tot enkele uren (NHG standaard)
  Paniekstoornissen zijn vaak geassocieerd met depressie, misbruik van alcohol of andere stoffen, en met een verhoogd risico op zelfmoord.
  Een paniekstoornis gaat vaak gepaard met agorafobie. *Agorafobie* wordt gekenmerkt door angst voor situaties waaruit men moeilijk zou kunnen ontkomen of waar men moeilijk hulp zou kunnen krijgen als zich een paniekaanval zou voordoen of als men onwel zou worden. Dit leidt bijgevolg tot weloverwogen pogingen deze situaties te vermijden (vermijdingsgedrag)*(Neomagus 1997)*

- Het doel van de behandeling is het verminderen van de symptomen en het vermijden van recidieven. Het informeren van de patiënt is een zeer belangrijk aspect.
  Gezien het hoge uitvalspercentage, met name door ongewenste effecten, wordt medicamenteuze therapie bij paniekstoornissen niet in eerste instantie aanbevolen. *(Neomagus 1997, noot 28)*. Enkel als gedrags- of cognitieve therapie faalt, kan medicamenteuze behandeling geprobeerd worden *(Martindale, Neomagus 1997)*.
  Een behandeling die uitsluitend bestaat uit het voorschrijven van anxiolytica is in principe ongewenst. Aanvankelijk wordt de angst hiermee effectief gereduceerd, doch wegens de inductie van afhankelijkheid wordt er geen oplossing op lange termijn geboden *(Neomagus 1997)*.

[3] Mahe 2000: Van de 14 gevonden RCT's, vertonen er slechts 9 homogeniteit qua diagnostiek. Hiervan zijn slechts 4 studies dubbelblind, waaronder slechts 2 placebogecontroleerde RCT's. Een andere tekortkoming is de zeer hoge uitval in een aantal studies.

- Medicamenteuze behandeling
  Hoewel benzodiazepines vaak gebruikt worden bij de behandeling van angst, zijn er maar weinig gegevens in verband met het gebruik bij paniekstoornissen.
  Uit een aantal placebogecontroleerde studies blijkt alprazolam effectiever te zijn dan placebo in de bestrijding en ernst van de paniekaanvallen *(Van Balkom1992)*.
  Wilkinson et al vergeleken (1991) in een meta-analyse het effect van antidepressiva (meestal imipramine gedurende gemiddeld 16 weken) en benzodiazepines (meestal alprazolam (Xanax®) gedurende gemiddeld 7 weken). Op basis van 19 dubbelblinde studies, komen de auteurs tot het besluit dat alprazolam en imipramine even effectief zouden zijn in de korte termijn behandeling van paniekstoornissen. Voordeel van benzodiazepines is dat hun effect snel optreedt, dit in tegenstelling tot de antidepressiva.

  In de meest recente editie van Clinical Evidence *(Kumar 2001)* wordt een hoofdstuk gewijd aan de medicamenteuze behandeling van paniekstoornissen. Op basis van één systematische review en één RCT besluiten de auteurs dat behandeling met alprazolam (Xanax®) het aantal paniekaanvallen vermindert en de symptomen verbetert bij patiënten met paniekstoornissen. Met betrekking tot het effect van buspiron bij paniekstoornissen, zijn de resultaten van de beschikbare studies tegenstrijdig.

  Wat betreft paniekstoornissen, waarschuwen alle bronnen dat het nut van benzodiazepines beperkt is gezien het risico op ongewenste effecten, interacties, tolerantie, afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen bij plots stoppen van de behandeling.

- Bij andere angststoornissen hebben benzodiazepines geen toepassing gevonden, behalve als tijdelijk adjuvans *(Farmacotherapeutisch Kompas)*.
- Er is tot op heden geen aantoonbaar bewijs dat benzodiazepines een antidepressief effect zouden hebben. Wel kunnen ze de symptomen die met depressie gepaard gaan, zoals angst, slapeloosheid en agitatie, verbeteren *(Neomagus 1997)*.

5.3. Ongewenste effecten

In welke mate er tolerantie optreedt ten aanzien van de anxiolytische werking is niet duidelijk. Er zijn aanwijzingen dat benzodiazepines tot 8 maanden effectief blijven bij de behandeling van patiënten met een paniekstoornis. Gecontroleerde onderzoeken over de werkzaamheid op lange termijn ontbreken echter. Bovendien bestaat er onduidelijkheid in hoeverre het onderdrukken van ontwenningsverschijnselen wordt verward met lange termijneffecten *(Gorgels 2001)*.

Hoofdstuk 6. Absolute tegenaanwijzingen *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

- Benzodiazepines zijn niet aangewezen bij ernstige leverinsufficiëntie omdat zij het ontstaan van encefalopathie* kunnen bevorderen.
- Myasthenia gravis*
- Overgevoeligheid voor benzodiazepines
- Slaap-apnoe syndroom* : benzodiazepines onderdrukken de ademhaling
- Vanwege het risico van ademhalingsdepressie, vooral 's nachts, vormt ook ernstige respiratoire insufficiëntie* een contra-indicatie, behalve bij zolpidem.

Hoofdstuk 7. Ongewenste effecten

Ongewenste effecten van benzodiazepines kunnen afhankelijk zijn van dosis, innameduur en werking van de benzodiazepines en kunnen ook verschillen van persoon tot persoon. Voor sommige ongewenste effecten kan na een tijd tolerantie optreden *(Projekt Farmaka 1997)*.

Bij bejaarden zijn de ongewenste effecten meer uitgesproken. De afbraak of de uitscheiding van de benzodiazepines vertraagt immers op hogere leeftijd. Bovendien vertoont de bejaarde een grotere kans op geneesmiddeleninteracties, daar hij vaker andere middelen voorgeschreven krijgt.

In een recente meta-analyse *(Holbrook 2000)* wordt onderzoek gedaan naar het optreden van ongewenste effecten bij gebruik van benzodiazepines en aanverwanten als middel tegen slapeloosheid. De behandeling en follow-up zijn kortdurend, gemiddeld 12.2 dagen. De auteurs stellen vast dat ongewenste effecten significant vaker optreden bij patiënten behandeld met benzodiazepines versus patiënten onder placebobehandeling.
Meer specifiek wordt gezocht naar slaperigheid overdag. Het blijkt dat slaperigheid de volgende dag significant vaker optreedt na gebruik van benzodiazepines. Ook duizeligheid overdag wordt vaker gemeld na benzodiazepinegebruik dan na placebo, maar dit verschil is niet statistisch significant.

7.1. Tolerantie, afhankelijkheid, ontwenning en stoppen van benzodiazepines

7.1.1. TOLERANTIE *(Ashton 2000)*

Tolerantie is het verschijnsel waarbij steeds meer van een geneesmiddel moet worden gebruikt om een gelijkwaardig effect te verkrijgen

Tolerantie is een fenomeen dat zich ontwikkelt bij veel medicamenten die chronisch gebruikt worden. Ook bij alcohol, heroïne en morfine treedt dit fenomeen op.
Het lichaam reageert op de chronische aanwezigheid van een medicament met een aantal aanpassingen die proberen het effect van die stof te overwinnen. In het geval van de benzodiazepines ontstaan compensatoire veranderingen in de GABA- en, benzodiazepinereceptoren. Deze receptoren worden minder talrijk zodat de inhiberende activiteiten van GABA en benzodiazepines verminderd worden. Tegelijkertijd zijn er veranderingen in de secundaire systemen die door GABA gecontroleerd worden, zodat de activiteit van de exciterende neurotransmitters neigt hersteld te worden.
Tolerantie voor de verschillende effecten van benzodiazepines kan verschillen van persoon tot persoon; dit waarschijnlijk ten gevolge van verschillen in intrinsieke neurologische en chemische opbouw. Het ontwikkelen van tolerantie is één van de redenen waarom mensen verslaafd worden aan benzodiazepines.

Tolerantie voor veel van de effecten van benzodiazepines ontwikkelt zich bij regelmatig gebruik; de oorspronkelijke dosis van het medicament heeft steeds minder effect en een hogere dosis wordt vereist om het oorspronkelijke effect te bekomen. Dit heeft er bij artsen vaak toe geleid de dosering van hun voorschriften op te drijven of een tweede benzodiazepine toe te voegen, zodat patiënten

uiteindelijk 2 benzodiazepines innemen. Dit fenomeen treedt echter slechts op bij een beperkt deel van de chronische benzodiazepinegebruikers.

Tolerantie voor de verschillende werkingen van benzodiazepines ontwikkelt zich aan variabele snelheden en in verschillende gradaties.
Tolerantie voor het **hypnotisch effect** ontwikkelt zich snel en slaaponderzoek heeft aangetoond dat slaappatronen, diepe slaap inbegrepen (slow wave sleep) en dromen (die in het begin onderdrukt werden door benzodiazepines), na enkele weken van regelmatig gebruik, terugkeren naar het niveau van vóór de behandeling. Zo ook voelen mensen die overdag benzodiazepines slikken als anxiolyticum, zich niet meer slaperig na enkele dagen behandeling.
Tolerantie voor het **anxiolytisch effect** ontwikkelt zich trager, maar er is weinig bewijs dat benzodiazepines hun anxiolytisch effect behouden na enkele maanden behandeling. In feite kan een lange termijn behandeling met benzodiazepines de angststoornissen zelfs verergeren. Veel patiënten zijn van oordeel dat hun symptomen van angst geleidelijk toenemen in de loop van de jaren, ondanks continu benzodiazepinegebruik. Paniekaanvallen en agorafobie kunnen voor het eerst optreden na jaren van chronisch gebruik. Een dergelijke verslechtering van symptomen gedurende lange-termijn benzodiazepinegebruik is waarschijnlijk te wijten aan het ontwikkelen van tolerantie voor de anxiolytische effecten, zodat dervingsverschijnselen optreden ondanks de blijvende aanwezigheid van het medicament. Echter, de tolerantie kan ook onvolledig zijn en chronische gebruikers rapporteren soms blijvend effect, wat deels kan te wijten zijn aan het onderdrukken van de dervingsverschijnselen.
Tolerantie voor de **motorische effecten** kan zich ontwikkelen tot op merkwaardige hoogte. Zo kan het zijn dat mensen die zeer hoge doses benzodiazepines innemen, toch in staat zijn met de fiets te rijden en balsporten te beoefenen.
Echter, complete tolerantie voor de **effecten op geheugen en cognitie** schijnt niet op te treden. Veel studies tonen aan dat deze functies verminderd blijven bij chronische gebruikers. Na derving kunnen deze functies traag, en soms onvolledig, herstellen.

7.1.2. AFHANKELIJKHEID

- Afhankelijkheid van een middel ("substance dependence") volgens DSM-IV

  Een patroon van onaangepast gebruik van een middel dat significante beperkingen of lijden veroorzaakt zoals blijkt uit drie (of meer) van de volgende die zich op een willekeurig moment in dezelfde periode van twaalf maanden voordoen:

  - Tolerantie, zoals gedefinieerd door ten minste één van de volgende: een behoefte aan duidelijk toenemende hoeveelheden van het middel om een intoxicatie of de gewenste werking te bereiken; een duidelijk verminderd effect bij voortgezet gebruik van dezelfde hoeveelheid van het middel.
  - Onthouding, zoals blijkt uit ten minste één van de volgende: het voor het middel karakteristieke onthoudingssyndroom; hetzelfde (of een nauw hiermee verwant) middel wordt gebruikt om onthoudingsverschijnselen te verlichten of te vermijden.
  - Het middel wordt vaak in grotere hoeveelheden of gedurende een langere tijd gebruikt dan het plan was
  - Er bestaat de aanhoudende wens of er zijn weinig succesvolle pogingen om het gebruik van het middel te verminderen of in de hand te houden

- Een groot deel van de tijd gaat op aan activiteiten, nodig om aan het middel te komen (bijvoorbeeld verschillende artsen bezoeken of grote afstanden afleggen), het gebruik van het middel (bijvoorbeeld kettingroken), of aan het herstel van de effecten ervan.
- Belangrijke sociale of beroepsmatige bezigheden of vrijetijdsbesteding worden opgegeven of verminderd vanwege het gebruik van het middel.
- Het gebruik van het middel wordt gecontinueerd ondanks de wetenschap dat er een hardnekkig of terugkerend sociaal, psychisch of lichamelijk probleem is dat waarschijnlijk veroorzaakt of verergerd wordt door het middel (bijvoorbeeld actueel cocaïne gebruik ondanks het besef dat een depressie door cocaïne veroorzaakt wordt of doorgaan met het drinken van alcohol ondanks het besef dat een maagzweer verergerde door het alcoholgebruik).

Specifieer indien:
- Met fysiologische afhankelijkheid: aanwijzingen voor tolerantie of onthouding (dat wil zeggen ofwel criterium 1 of 2 is aanwezig).
- Zonder fysiologische afhankelijkheid: geen aanwijzingen voor tolerantie of onthouding (dat wil zeggen criterium 1 noch 2 is aanwezig).

- Volgens andere auteurs impliceert het feit dat veel mensen chronisch benzodiazepines gebruiken, op zichzelf niet dat velen er ook verslaafd aan zijn *(Zitman 1994)*. Onze kennis over veel aspecten van benzodiazepineverslaving is nog onvolledig. Vragen die hierbij opduiken, zijn:
  - Hebben benzodiazepines effecten op grond waarvan men verslaafd kan geraken?
  - Hoe ziet verslaving aan benzodiazepines eruit, hoe vaak komt het voor en hoe kan het door de huisarts voorkómen en behandeld worden?

Zitman *(1994)* probeert een antwoord te geven op deze vragen:
- Bestaat verslaving aan benzodiazepines? Wat is verslaving? Volgens de farmacologie:
  Psychische afhankelijkheid: euforie ?
    Er zijn verschillende aanwijzingen voor het ontstaan van euforie, ook bij chronisch gebruik van benzodiazepines , maar er is meer onderzoek op dit terrein gewenst.
  Lichamelijke afhankelijkheid: onttrekkingsverschijnselen bij staken?
    Relapse, rebound en dervingsverschijnselen: komen alle drie voor.

- Het klinische syndroom
  De omschrijving in DSM-III-R en ICD-10 schiet bij benzodiazepines te kort, vooral omdat het 'drug-seeking behaviour' daarbij anders is dan bij andere psycho-actieve stoffen: het merendeel van de patiënten verkrijgt de benzodiazepines via de dokter. De algemene criteria zijn niet goed bruikbaar en worden bij verslaving naar benzodiazepines zelden toegepast. Veel auteurs gebruiken hun eigen of helemaal geen definitie. In de klinische praktijk moet men zich dan maar behelpen met het 'gezonde verstand'.
  Er is meer kans op afhankelijkheid aan benzodiazepines naarmate het gebruik van benzodiazepines meer van de volgende kenmerken heeft:
    - meer gebruiken dan is afgesproken
    - klachten voorwenden om méér te krijgen
    - recepten vervalsen
    - bij meer dan één dokter recepten halen
    - benzodiazepines van familie of kennissen 'lenen'
    - niets meer ondernemen zonder benzodiazepines bij zich te hebben
    - onttrekkings- en /of reboundverschijnselen bij stoppen

- eerdere verslaving aan benzodiazepines en een verslaving vroeger of nu aan andere stoffen

- Men had ook reeds lang een vermoeden dat benzodiazepines met een korte halfwaardetijd een groter risico op afhankelijkheid zouden veroorzaken. Een meta-analyse *(Hallfors 1993)* probeert hierover uitsluitsel te geven.
  De auteurs rapporteren twee uitkomstmaten: (1) Het aantal patiënten die uit de studie vallen, de zogenaamde dropouts bij stoppen van de medicatie en (2) rebound angst.
  (1) De dropouts worden gemeten als bewijs van afhankelijkheid. Vermoedelijk zijn de dropouts diegenen die de derving niet kunnen verdragen, bijgevolg het studieprotocol breken en terugkeren naar hun medicatiegebruik. In meerdere studies werd deze terugval naar medicatiegebruik door dropouts expliciet vermeld. In alle studies is er meer uitval bij gebruikers van benzodiazepines met korte halfwaardetijd dan bij gebruikers van producten met lange halfwaardetijd. Het verschil is significant.
  (2) Rebound angst, gebaseerd op veranderingen in de HAS (Hamilton Anxiety Scores). Definitie: een 10% toename van de angst boven baseline (dwz: vóór het starten van de medicatie). In 6/7 studies is de reboundangst volgens de HAS score hoger voor mensen die moleculen met kort halfleven innemen. Wie benzodiazepines met een korte halfwaardetijd inneemt heeft 25% meer kans om rebound angst te ondervinden dan wie een product met lange halfwaardetijd inneemt (onafhankelijk van het feit of men abrupt stopt of uitsluipt).
  Op te merken valt dat de review geen enkele informatie geeft over mogelijke blindering van de studies. Bovendien ontbreekt elke omschrijving van populatie en setting.

- Volgens Ashton *(2000)* zijn benzodiazepines potentieel verslavende geneesmiddelen. Lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid kan optreden binnen enkele weken of maanden van regelmatig of herhaald gebruik. Er bestaan verschillende, overlappende types van benzodiazepine-afhankelijkheid.

  De auteur maakt onderscheid tussen verschillende types afhankelijkheid:

  <u>Afhankelijkheid van therapeutische doses</u>
  Mensen die afhankelijk geworden zijn van therapeutische doses benzodiazepines vertonen gewoonlijk meerdere van volgende kenmerken.

  - Ze hebben benzodiazepines genomen in voorgeschreven “therapeutische” (gewoonlijk lage) dosis gedurende maanden of jaren.
  - Geleidelijk aan begonnen ze benzodiazepines “nodig” te hebben om normale, dagelijkse activiteiten uit te voeren.
  - Ze bleven benzodiazepines innemen hoewel de oorspronkelijke indicatie voor het voorschrift reeds verdwenen was.
  - Ze hebben problemen om de medicatie te stoppen of de dosis te verlagen, omwille van dervingsverschijnselen.
  - Indien ze op kortwerkende benzodiazepines staan, ontwikkelen ze angstsymptomen tussen de doses door, of krijgen “craving” naar de volgende dosis.
  - Ze contacteren regelmatig hun arts om herhalingsvoorschriften te bekomen.
  - Ze worden angstig als het volgende voorschrift niet meteen beschikbaar is; eventueel dragen ze steeds tabletten bij zich en nemen een extra dosis vóór een verwachte stresserende gebeurtenis of een nacht in een vreemd bed.

- Eventueel hebben ze zelf de dosis verhoogd sinds het oorspronkelijke voorschrift.
- Eventueel ontwikkelen ze symptomen van angst, paniek, agorafobie, slapeloosheid en toenemende lichamelijke klachten, ondanks het feit dat ze benzodiazepines blijven slikken.

Een Duitse studie *(Linden 1998)* probeert determinanten van deze populatie te bepalen. Aan een groep chronische gebruikers van lage doses benzodiazepines wordt gevraagd of ze willen deelnemen aan een benzodiazepinevrije periode van 3 weken. Twee derden van de patiënten weigert deel te nemen. Maw: het probleem van ontwenning begint reeds vóór het ontwennen en de ontwenningsverschijnselen zelf. De auteurs vinden hierin een bewijs voor het bestaan van "drug-seeking" of "craving" gedrag van chronische gebruikers van lage doses. Deze vorm van afhankelijkheid moet dan ook als een echte vorm van verslaving aanzien worden. De patiënten die weigerden deel te nemen aan het medicatievrije interval waren globaal gezien minder hoog opgeleid en gebruikten een groter percentage langwerkende (in verhouding tot kortwerkende) benzodiazepines dan zij die aanvaard hadden om de benzodiazepines tijdelijk te stoppen. De weigeraars waren ook patiënten die door hun huisarts geschouwd worden als "meer klagend, moeilijker tevreden te stellen en minder coöperatief". Factoren zoals geslacht, leeftijd, duur van inname, psychopathologie toonden geen verband met weigeren of accepteren van deelname aan de studie.

Afhankelijkheid van voorgeschreven hoge doses

Een minderheid van de patiënten die starten met benzodiazepines op voorschrift begint in de loop van de tijd hogere en hogere doses "nodig" te hebben. In het begin slagen ze er eventueel in hun arts ervan te overtuigen de omvang van hun voorschriften op te drijven. Maar eenmaal ze bij hun voorschrijver een plafond bereikt hebben, contacteren ze meerdere dokters of ziekenhuizen om een voorraad in te slaan en aan auto-medicatie te doen. Soms combineert deze groep benzodiazepinemisbruik met overmatig alcoholgebruik. Patiënten in deze groep zijn vaak extreem angstig, depressief en kunnen persoonlijkheidsstoornissen hebben. Eventueel hebben ze een voorgeschiedenis van misbruik van andere sedativa of alcohol. Het zijn geen typische gebruikers van illegale drugs, maar ze kunnen eventueel benzodiazepines op straat gaan kopen, als hun andere bronnen opgedroogd zijn.

Recreationeel gebruik van benzodiazepines

Recreationeel gebruik van benzodiazepines is een groeiend probleem. Een groot aandeel (30-90%) van polydrug gebruikers wereldwijd gebruikt ook benzodiazepines. Benzodiazepines worden in deze context gebruikt om de kick te versterken die bekomen wordt door illegale drugs, meer specifiek, opiaten; en om de dervingsverschijnselen van andere drugs (opiaten, barbituraten, cocaïne, amfetamines en alcohol) te verlichten. Mensen die gedurende alcoholontwenningskuren benzodiazepines toegediend kregen, worden soms afhankelijk van benzodiazepines en kunnen onwettig verkregen benzodiazepines misbruiken en ook opnieuw in alcoholisme vervallen.
Occasioneel worden hoge doses benzodiazepines op zich alleen gebruikt om "high" te worden.
Recreationeel gebruik van diazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam, triazolam, flunitrazepam en andere werd gerapporteerd in verschillende landen. Meestal worden de tabletten oraal ingenomen, vaak in doses die veel hoger zijn

dan de therapeutische dosis (bv 100 mg diazepam of equivalent dagelijks). Sommige gebruikers spuiten ook benzodiazepines intraveneus in. Deze gebruikers van hoge doses ontwikkelen een zeer hoge graad van tolerantie voor benzodiazepines; en hoewel ze de drugs intermitterend gebruiken, worden sommigen onder hen afhankelijk. Ontwenning van deze patiënten kan problemen met zich meebrengen daar de dervingsverschijnselen zeer ernstig kunnen zijn en er zelfs convulsies kunnen optreden.
De huidige populatie van recreationele gebruikers mag dan relatief klein zijn, misschien 1/10 van de populatie van langetermijn gebruikers van therapeutische doses; maar zal toch wel honderden of duizenden personen bedragen in de VS en West-Europa. Deze populatie lijkt ook toe te nemen. Bronnen voor illegale gebruikers zijn vervalste voorschriften, diefstal uit apotheken en ziekenhuizen en illegale import.

- Misbruik van een middel ("substance abuse) volgens DSM-IV

A. Een patroon van het onaangepast gebruik van een middel dat significante beperkingen of lijden veroorzaakt, zoals in een periode van 12 maanden blijkt uit ten minste een (of meer) van de volgende:
(1) Herhaaldelijk gebruik van het middel met als gevolg dat het niet meer lukt om in belangrijke mate te voldoen aan verplichtingen op het werk, school of thuis (bijvoorbeeld herhaaldelijk afwezig of slecht werk afleveren in samenhang met gebruik van het middel; met het middel samenhangende afwezigheid, schorsing of verwijdering van school; verwaarlozing van kinderen of het huishouden).
(2) Herhaaldelijk gebruik van het middel in situaties waarin het fysiek gevaarlijk is (bijvoorbeeld autorijden of bedienen van een machine als men onder invloed van het middel is).
(3) Herhaaldelijk, in samenhang met het middel, in aanraking komen met justitie (bijvoorbeeld aanhouding wegens verstoring van de openbare orde in samenhang met het middel).
(4) Voortdurend gebruik van het middel ondanks aanhoudende of terugkerende problemen op sociaal of intermenselijk terrein veroorzaakt of verergerd door de effecten van het middel (bijvoorbeeld ruzie met de echtgenoot over de gevolgen van de intoxicatie, vechtpartijen).

B. De verschijnselen hebben nooit voldaan aan de criteria van afhankelijkheid van een middel uit deze groep middelen

7.1.3. Stopzetten van een behandeling met benzodiazepines

Bij plots stoppen van benzodiazepines kunnen zich klachten voordoen, welke in het begin soms moeilijk van elkaar kunnen worden onderscheiden. Ze kunnen ook klinisch overlappen. Bijvoorbeeld, symptomen van derving kunnen simultaan optreden met relapseverschijnselen van vroeger ervaren angst, of deze angst zelfs uitlokken. Het betreft volgende klachten:
1. Ontwenningsverschijnselen.
2. Rebound-verschijnselen (waarbij de oorspronkelijke klachten in heviger mate optreden dan voorheen).
3. Relapse-verschijnselen (het terugkeren van de oorspronkelijke klachten).

1. **Ontwenningsverschijnselen** *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

Deze verschijnselen kunnen afhankelijk zijn van het soort benzodiazepine, van de persoonlijkheid, van de duur en de dosis van de inname. De symptomen kunnen bestaan uit angst, hoofd- en spierpijn, slapeloosheid, rusteloosheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen optreden: derealisatie, verwardheid, hallucinaties, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking. Verraderlijk is dat deze symptomen sterk kunnen lijken op die van een gegeneraliseerde angststoornis (angstklachten, beven, hartkloppingen, zweten en kortademigheid).

De kans op deze verschijnselen neemt toe bij langduriger gebruik. Ontwenningsverschijnselen kunnen al optreden na het staken na 6 weken gebruik of bij het niet op tijd innemen van een dosis *(Gorgels 2001)*. Verder wordt deze kans mede bepaald door de dosering, de snelheid waarmee de toediening wordt gestaakt en de eliminatiehalfwaardetijd van het gebruikte middel. Volgens Schweizer et al *(1998)* is derving slechts ten dele een farmacologisch fenomeen. Naast de bovenstaande medicatievariabelen, voorspellen ook een aantal klinische variabelen (patiëntvariabelen) mede de ernst van het dervingssyndroom. Het betreft hier gegevens zoals:persoonlijkheidsproblemen bij de patiënt, residuele niveaus van angst en depressie bij het aanvatten van de afbouw, paniekstoornissen en een voorgeschiedenis van recreationeel drug-en alcoholmisbruik. Bovendien werd er vastgesteld dat vrouwen en personen met een hoger opleidingsniveau meer ernstige dervingssymptomen vertoonden. Zijdelings vermelden de auteurs ook dat de ernst van het dervingssyndroom geen rechtlijnig verband houdt met de onmogelijkheid het benzodiazepinegebruik te stoppen. Maar hierover bestaan nog twijfels.

Medicatie-en patiënt variabelen: voorspellende factoren van toegenomen ernst van het benzodiazepine dervingssyndroom *(Schweizer 1998)*

- Medicatievariabelen
  - Hogere dosis
  - Langere duur van de behandeling
  - Kortere halfwaardetijd
  - Snellere afbouw
- Patiënt variabelen
  - Meer angst en depressie vóór de afbouw
  - Meer persoonlijke pathologie (bv neurose, afhankelijkheid)
  - Diagnose van paniekstoornissen
  - Voorgeschiedenis van recreationeel drugs-of alcoholgebruik

De termijn waarop deze onttrekkingsverschijnselen optreden en de mate waarin men er last van heeft, kan individueel sterk verschillen. Over het algemeen verdwijnen dervingsverschijnselen geleidelijk over een periode van 3 tot 6 weken.

Bij benzodiazepines met korte halfwaardetijd treden dervingsverschijnselen heftiger op dan bij middelen met een langere halfwaardetijd, waarbij de stof van nature al langzamer uit het lichaam verdwijnt *(Zitman 1995)*.

Indien ontwenningsverschijnselen niet als dusdanig worden herkend, bestaat het gevaar dat het herstarten van het gebruik aangewezen lijkt, omdat de klachten niet "over" zijn. Hierbij belandt de patiënt in een vicieuze cirkel, met als gevolg dat het gebruik wordt voortgezet.

Over het algemeen wordt aangenomen dat klachten die niet binnen enkele weken overgaan, wijzen op een relaps *(Zitman 1999)*.

2. Rebound

- *Angst*
  Rebound kan gekenmerkt worden door het terugkeren van de angst, na stoppen van de anxiolytische behandeling, tot een niveau boven dat van het basisniveau vóór de behandeling.
  Rebound angst werd gemeld reeds na zo weinig als een behandeling van vier weken met therapeutische doses *(Schweizer 1988)*.

- *Slapeloosheid*
  Dit is een voorbijgaand (1 of 2 nachten) syndroom waarbij de oorspronkelijke slaapklachten, waarvoor men met het slaapmiddel is begonnen, in versterkte vorm terugkeren. Deze rebound-slapeloosheid kan vergezeld zijn van stemmingsveranderingen, angst en rusteloosheid. Rebound-slapeloosheid komt vooral voor bij kortwerkende en halflang werkende benzodiazepines. Plotseling staken van sommige benzodiazepines, bv het ultrakortwerkende triazolam kan zelfs na een relatief korte behandeling van één week al gepaard gaan met reboundinsomnia *(Farmacotherapeutisch Kompas)*.

Hoe vaak rebound optreedt, is niet exact geweten, maar de frequentie zou 15-30% bedragen. Rebound wordt meestal aanzien als een uiting van de receptor-veranderingen, waarvan men veronderstelt dat ze aan de basis liggen van benzodiazepine afhankelijkheid en derving. Indien dit het geval zou zijn, zou men een hogere graad van rebound verwachten bij mensen die meer tolerantie ontwikkeld hebben tegenover bijwerkingen zoals sedatie. (Dit in de veronderstelling dat tolerantie een weerspiegeling is van receptorveranderingen ten gevolge van toediening van medicatie).
Het optreden van rebound staat in verband met het halfleven van het gestopte benzodiazepine, wat op zijn beurt gecorreleerd is met her verval in benzodiazepine plasmaspiegel *(Schweizer 1998)*.
Voor benzodiazepines met kort halfleven, kan rebound beginnen binnen de 24uur na de laatste dosis. Over het algemeen keren symptomen van rebound terug naar het niveau van vóór de behandeling binnen 1 tot 3 weken.

Aangeraden wordt bij stoppen van de behandeling in elk geval uit te sluipen (de dosering geleidelijk te verlagen) om de kans op onttrekkingssymptomen en reboundverschijnselen zoveel mogelijk te beperken.
Er moet tevens worden gewaarschuwd bij therapie met een benzodiazepine met lange eliminatiehalfwaardetijd van de ene op de andere dag om te schakelen naar een benzodiazepine met korte eliminatiehalfwaardetijd. Door de kortere eliminatietijd zullen onthoudingsverschijnselen overdag tot uiting kunnen komen *(Farmacotherapeutisch Kompas)*.

3. Relapse-verschijnselen

Hiermee bedoelt men het terugkeren van de oorspronkelijke klachten.
Over het algemeen wordt aangenomen dat klachten die niet binnen enkele weken overgaan, niet te wijten zijn aan dervingsverschijnselen, maar wijzen op een relaps *(Zitman 1999)*.

7.2. Benzodiazepines en (onge)vallen

Uit talrijke onderzoeken *(Farmacotherapeutisch Kompas)* (vooral bij vrijwilligers) blijkt dat benzodiazepines de **alertheid** en **motorische vaardigheid** ongunstig beïnvloeden gedurende de dag volgend op de nacht waarvoor het middel werd genomen. Ook de **rijvaardigheid** kan daardoor nadelig worden beïnvloed. Niettegenstaande de testresultaten zijn proefpersonen er (subjectief) van overtuigd normaal te hebben gefunctioneerd. Gelijktijdige consumptie van alcohol verhoogt dit negatieve effect aanzienlijk.

Experimentele onderzoeken laten zien dat in het begin van het gebruik het psychomotorisch functioneren verandert door onder andere spierzwakte, coördinatiestoornissen en een verminderd reactievermogen *(Zitman 1999)*. Voor veel van deze effecten treedt binnen enkele dagen tolerantie op. Het is niet duidelijk of deze tolerantie volledig is.

7.2.1. Verkeersongevallen

Hemmelgarn et al *(1997)* voerden in Canada een grootscheeps onderzoek uit bij bejaarde autobestuurders, betrokken in een verkeersongeval met lichamelijke schade. Via case-control onderzoek werd onderzocht of er een verband was tussen inname van benzodiazepines (kort- en langwerkende) en betrokkenheid van de bejaarde bestuurder in een auto-ongeval. De auteurs konden vaststellen dat gebruikers van langwerkende benzodiazepines bijna 50% meer kans hadden op een verkeersongeval met lichamelijke schade. Dit risico was het hoogste in de eerste week van het gebruik.
Maar ook bij langdurig gebruik (gemeten tot 1 jaar) blijft dezelfde, maar zwakkere trend meetbaar. Patiënten die langdurig langwerkende benzodiazepines gebruiken, vertonen nog steeds 26% meer risico op een verkeersongeval.
Dit verhoogd risico op verkeersongevallen bij bejaarde bestuurders, valt enkel vast te stellen bij gebruik van benzodiazepines met lange eliminatiehalfwaardetijd. Voor gebruik van kortwerkende benzodiazepines vindt men geen verhoogd risico op verkeersongevallen, noch in de eerste week van het gebruik, noch bij langdurig gebruik tot één jaar.

Barbone et al *(1998)* publiceerden de resultaten van een gelijksoortig grootschalig onderzoek, uitgevoerd bij autobestuurders in het Verenigd Koninkrijk. Hier was de populatie 18 jaar en ouder. Ook hier wordt een verhoogd risico op verkeersongevallen gemeten bij gebruikers van benzodiazepines. Bovendien is er een dosis-respons relatie meetbaar tussen beide fenomenen: de kans op verkeersongevallen neemt toe naarmate de ingenomen dosis benzodiazepines toeneemt. In tegenstelling tot Hemmelgarn et al (die enkel een verhoogd ongevalsrisico vinden voor langwerkende benzodiazepines), meten Barbone et al een verhoogd risico zowel voor benzodiazepines met lange halfwaardetijd (gebruikt als anxiolytica) als voor benzodiazepines met een kort halfleven (zopiclon inbegrepen).
Het ongevalsrisico verbonden aan benzodiazepinegebruik neemt af met toenemende leeftijd van de bestuurder. Daarentegen verhoogt het risico bij geassocieerd gebruik van alcohol.

In een systematische review *(Thomas 1998)* besluiten de auteurs dat benzodiazepine-gebruik voor de globale bestuurderspopulatie de kans op auto-ongevallen ongeveer verdubbelt. Het risico om in een verkeersongeval betrokken te worden neemt toe voor

bejaarde bestuurders wanneer ze langwerkende benzodiazepines gebruiken en er grotere doses van innemen.

La Revue Prescrire *(1996)* publiceert een overzichtsartikel omtrent deze problematiek. De auteurs stellen vast dat alle grote studies, uitgevoerd over verschillende continenten, steeds in dezelfde richting wijzen: het gebruik van psychotrope medicatie, met name benzodiazepines, is geassocieerd met een duidelijke toename van het risico om betrokken te worden in een verkeersongeval, en dit zowel als slachtoffer als veroorzaker van het ongeval. Ook hier stelt men vast dat dit risico toeneemt bij gelijktijdig gebruik van alcohol. Bovendien vergroot het risico wanneer een tweewieler bestuurd wordt.
De auteurs verwonderen er zich over dat er een veelheid aan wetten bestaat om het alcoholgebruik achter het stuur te reglementeren, maar dat er een quasi-afwezigheid is van wetgeving ivm. medicatiegebruik en rijden. Ze dringen er dan ook op aan wijzigingen in de wegcode aan te brengen, zodat ook medicatiegebruik achter het stuur zou kunnen opgespoord worden. Bovendien bevelen ze aan dat een pictogram op de verpakking van psychotrope medicamenten de aandacht van de gebruiker zou vestigen op potentiële risico's indien men zich achter het stuur begeeft. Eveneens behoort het tot de taken van arts en apotheker de gebruikers van psychotrope middelen op de risico's te wijzen.

Gebruikers van benzodiazepines hebben een toegenomen risico op verkeersongevallen van 28-60%

Studie van de gevolgen van een behandeling met hypnotica: de gebruikte testen
De grote verscheidenheid aan beschikbare hypnotica brengt grote variabiliteit in duur van de sederende effecten met zich mee. De nasleep van deze effecten tijdens de dag kan de prestaties van de behandelde personen wijzigen. Alhoewel de farmaceutische firma's in hun bijsluiters de mogelijke negatieve effecten op de rijvaardigheid vermelden, zijn de omvang en de duur van de residuele effecten niet altijd gespecifieerd. Zo vindt men gelijkaardige waarschuwingen voor tal van producten en doseringen.
De literatuur anderzijds, vermeldt studies betreffende effecten van éénmalige inname of van korte behandelingen met benzodiazepines. De groep geteste personen bestaat meestal uit goede slapers, zelden uit mensen die aan chronische slapeloosheid lijden.

Over het algemeen, bemerkt men bij studies uitgevoerd in het laboratorium op vrijwilligers die een behandeling met benzodiazepines kregen:
- vermindering van de snelheid van de gesaccadeerde oogbewegingen wat op een zekere slaperigheid wijst
- afname van de bekwaamheid om bewegende doelen te volgen
- vermindering (bij gesimuleerd of reëel rijgedrag) van de bekwaamheid om op noodsituaties te reageren
- verhoging van de reactietijden bij auditieve of visuele stimuli
- verstoring van de coördinatie en de controle van de bewegingen

Sommige objectieve testen weerspiegelen de verandering van de prestaties: slaperigheid beïnvloedt voornamelijk lange, eenvoudige en monotone taken. Een wijziging van strategie, een belangrijke motivatie en een gunstige omgeving laten toe een bepaald niveau van prestaties te behouden bij complexe opdrachten.

De subjectieve metingen van waakzaamheid en prestaties zijn niet altijd een betrouwbare indicator van het residueel effect van de tranquilizer.

Tot slot is het duidelijk dat sedativa een potentieel risico vormen voor de rijvaardigheid. Wanneer een geneesmiddel met uitgesproken sedatief effect voor de eerste maal wordt genomen, wanneer de dosering verhoogd wordt of wanneer dit geneesmiddel samen met alcohol wordt genomen, is bij het besturen van een voertuig de grootste voorzichtigheid geboden.

Aanbevelingen

♦ Min/Max categorie II.1 / III (zie deel 3, hoofdstuk 4)
♦ Meest voorkomende categorie: II.2
De invloed op de rijvaardigheid hangt af van de dosis en de farmacokinetiek van het benzodiazepine (half-waardetijd, plasmapiek, actieve metabolieten).
♦ Effecten met een invloed op de rijvaardigheid
Sedatie, verminderde reflexen in noodsituaties, verhoogde reactietijd, verminderde coördinatie, controle van de bewegingen en de bekwaamheid tot het volgen van een bewegend voorwerp zijn verminderd.
♦ Aanbevelingen
Bij gebruik als slaapmiddel, dus sedatie 's nachts zonder residueel effect 's morgens, moet geopteerd worden voor bijvoorbeeld een benzodiazepine met middellange werkingsduur.
Praktisch
In elk geval moet het besturen van een wagen afgeraden worden de eerste uren na inname van het geneesmiddel.
Als anxiolyticum moet geopteerd worden voor een molecule met zo weinig mogelijk invloed op de rijvaardigheid omdat de nevenwerkingen langer aanhouden.
Patiënten moeten duidelijk geïnformeerd worden over de risico's voor de rijvaardigheid bij het nemen van dit soort geneesmiddelen. Het besturen van een wagen moet vermeden worden bij het begin van de behandeling, bij wijziging van de posologie en to op het ogenblik dat er geen effecten meer zijn op de rijvaardigheid.
De gelijktijdige inname van alcohol versterkt de effecten van benzodiazepines.

ANDERE HYPNOTICA: buspiron, zolpidem, zopiclon

♦ Min / Max categorie: II.1 /II.2
♦ Meest voorkomende categorie: II.2
Door hun sederend vermogen kunnen zij een risico vormen voor de rijvaardigheid.
♦ Effecten met een invloed op de rijvaardigheid
Slaperigheid, vertigo, nervositeit, gezichtsstoornissen, soms geheugenproblemen.
♦ Aanbevelingen
Het gaat hier om sedatieve stoffen die aangeraden worden aan personen van wie de activiteiten niet mogen lijden onder een residuele vermindering van de prestaties.
Praktisch
Het besturen van een wagen moet afgeraden worden de eerste uren na inname. Het nemen van een normale dosis van deze hypnotica 's avonds en het besturen van een wagen 's morgens is niet incompatibel.
Naast de categorie zijn de toegediende dosis en het aantal innamen per dag belangrijk voor het effect op de rijvaardigheid.

Overzichtstabel: benzodiazepines en aanverwanten

Therapeutische klasse	Actief bestanddeel	Categorie
Benzodiazepines met korte werkingsduur	brotizolam	II.2
	midazolam	III
	triazolam	II.2
Benzodiazepines met intermediaire werkingsduur	alprazolam	II.2
	clotiazepam	III*
	loprazolam	II.2
	lorazepam	III
	lormetazepam	II.2
	oxazepam	II.2
	temazepam	II.1
Benzodiazepines met lange werkingsduur	bromazepam	III
	chloordiazepoxide	III
	clobazam	II.1
	clonazepam	II.2
	clorazepaat	II*
	cloxazolam	II.2
	diazepam	III
	flunitrazepam	III
	flurazepam	III
	ketazolam	III
	loflazepaat	II*
	nitrazepam	II.2
	nordazepam	II*
	prazepam	II*
	tetrazepam	II*
Andere hypnotica	buspiron	II.1
	zolpidem	II.2
	zopiclon	II.2

* *Het is afgeraden een voertuig te besturen, gedurende 24 uur volgend op de toediening, omdat het effect van het eerder ingenomen of toegediende benzodiazepine opnieuw kan optreden.*

Wanneer een geneesmiddel met uitgesproken sedatief effect voor de eerste maal wordt genomen, wanneer de dosering verhoogd wordt of wanneer dit geneesmiddel samen met alcohol wordt genomen, is bij het besturen van een voertuig de grootste voorzichtigheid geboden.

7.2.2. VALLEN

Een recente meta-analyse *(Leipzig 1999)* onderzoekt het verband tussen **vallen** en behandeling met psychotrope medicatie bij bejaarden.
"Vallen" wordt gedefinieerd als een niet-syncopaal gebeuren dat niet kan toegewezen worden aan het krijgen van een slag, aan bewustzijnsverlies, een CVA of een epileptische toeval.
De meta-analyse onderzoekt 40 studies, bij een totaal van 29.673 patiënten, alle 60 jaar en ouder. De populatie leeft voor een groot deel in de gemeenschap, maar de studie includeert ook bejaarden die verblijven in rust- en ziekenhuizen, psychiatrische- en revalidatiediensten. Het geslacht van de patiënten wordt niet vermeld.
De auteurs vinden onder benzodiazepinegebruikers een verhoging van het valrisico van 20 tot 48%. Dit verband kan enkel worden vastgesteld voor het gebruik van kortwerkende benzodiazepines; voor langwerkende benzodiazepines is de correlatie niet statistisch significant. De valfrequentie neemt toe bij mensen die méér dan één psychotroop medicament innemen en andere risicofactoren voor vallen hebben.
De auteurs besluiten dat er een kleine, maar rechtlijnige associatie bestaat tussen het gebruik van de meeste klassen van psychofarmaca en vallen bij bejaarden. Hierbij merken ze wel op dat het bewijs enkel gebaseerd is op observationele studies. In de meeste studies gebeurde ook geen controle voor confounders of aanpassing voor dosering of duur van de behandeling.

Ook in Nederland werd dit verband aangetoond. De kans op een val met een femurfractuur tot gevolg was met 60% toegenomen onder benzodiazepinegebruikers, waarbij de dosering en het gelijktijdig gebruik van meerdere benzodiazepines een belangrijkere rol speelden dan de eliminatiehalfwaardetijd *(Herings 1995)*.

Een recente Italiaanse studie *(Passaro 2000)* onderzoekt het mogelijk verband tussen gebruik van benzodiazepines en vallen, bij patiënten in een hospitaalsetting. De populatie bedraagt 7908 personen, waarvan meer dan 70% van de patiënten bejaard is. De auteurs stellen ook hier vast dat er een positieve associatie is tussen vallen en het gebruik van benzodiazepines met ultrakort en kort halfleven. Andere, onafhankelijke risicofactoren zijn ook: gebruik van andere psychotrope middelen, gebruik van antidiabetica, cognitieve achteruitgang, hoog niveau van comorbiditeit, hogere leeftijd en een langdurig verblijf in het ziekenhuis.

Zeer recent verscheen een grote Amerikaanse studie *(Wang 2001)*, die ook een verhoogd risico op heupfractuur vaststelt bij bejaarden die benzodiazepines innemen. Het gebruik van benzodiazepines, zelfs in matige doses (dwz. doses die volgens guidelines aangeraden worden voor bejaarden), verhoogt de kans op femurfractuur met 50%. Dit verhoogd risico is zowel meetbaar in de eerste twee weken van de behandeling (60% toename) als na 1 maand van continu gebruik (80% toename). In de periode van 2-4 weken continu gebruik valt dit verhoogde risico niet vast te stellen. Uit de studie blijkt bovendien dat benzodiazepines met korte halfwaardetijd niet veiliger zijn dan producten met lang halfleven.

La Revue Prescrire *(1998)* publiceert een systematisch literatuuroverzicht over gebruik van psychotrope medicatie bij bejaarden en de kans op valpartijen en femurfractuur. De auteurs besluiten dat het gebruik van psychotrope medicatie (zowel benzodiazepines als antidepressiva) gepaard gaat met een verhoogd risico op vallen en femurfractuur bij de bejaarde, en voornamelijk bij de bejaarde vrouw. Dit risico zou nog toenemen als de psychotrope medicatie op regelmatige basis genomen wordt, en als er associaties van psychotrope middelen ingenomen worden. Naast het gebruik

van psychotrope medicatie, vinden de auteurs als steeds terugkerende risicofactoren voor vallen: hoge leeftijd, vrouwelijk geslacht, evenwichts- en gangstoornissen, verminderde spierkracht, cognitieve gebreken en gezichtsstoornissen. Het verhoogde risico van benzodiazepines blijft meetbaar, zelfs als rekening gehouden wordt met onderliggende pathologie.

Risico	Ref Studie	Populatie	Methode	Medicatie	RR of OR (BI 95%)
Vallen	Tinetti 1988	≥ 75 jaar	prospectief	Sedativa (benzo+fenothiazines+ antidepressiva)	3.1 (2.0-4.9)
	Campbell 1989	Vrouw, ≥ 70 jaar	prospectief	Hypnotica	2.2 (1.4-3.5)
	Sorock 1988	rusthuis	prospectief	Benzodiazepines, continu gebruik	NS (0.93-2.52)
	Nevitt 1989	≥ 60 jaar	prospectief	Hypnotica, sedativa	1.5 (1.1-2.1)
	Ruthazer 1993	Vrouw, instelling	prospectief	antidepressiva	NS (0.91-3.69)
Fractuur van de femurhals	Cummings, 1995	Vrouw, ≥ 65 jaar	Prospectief	Benzodiazepines (lang halfleven)	1.6 (1.1-2.4)
	Ray, 1989	≥ 65 jaar	Case-control	Benzodiazepines (lang of kort halfleven)	1.7 (1.5-2.0)
	Ray, 1991	≥ 65 jaar	Case-control	antidepressiva	1.6 (1.3-1.9)
	Liu, 1998	≥ 65 jaar	Case-control	Antidepressiva: imipramine SSRI's	2.2 (1.8-2.8) 2.4 (20.-2.7)

RR= relatief risico;OR=odds ratio; NS= niet statistisch significant

Het gebruik van benzodiazepines verhoogt de kans op vallen en femurfractuur

7.2.3. VERKEERSONGEVALLEN + VALPARTIJEN

In 1995 werd in Nederland, in opdracht van het Ministerie van Verkeer en Waterstaat een overzichtswerk gepubliceerd in verband met medicatiegebruik en ongevallen. Deze studie, van de hand van RMC Herings bespreekt **zowel** de kans op **vallen** als het risico om bij **verkeersongevallen** betrokken te worden. De resultaten zijn een combinatie van buitenlandse epidemiologische gegevens en Nederlands onderzoek. De auteur besluit dat het gebruik van psychotrope middelen, waaronder benzodiazepines, geassocieerd is met een 50 tot 90% toename van het risico om te vallen of om bij verkeersongevallen betrokken te worden. Het ongevalsrisico blijkt af te nemen met de leeftijd en is hoger bij mannen dan bij vrouwen. Met name de manier waarop deze middelen voorgeschreven worden, speelt een belangrijke rol. De hoogste ongevalsrisico's (relatief risico > 2-3) worden waargenomen bij nieuwe gebruikers van psychotrope middelen, patiënten die blootstaan aan hoge doseringen, patiënten die verschillende psychotrope middelen tegelijkertijd gebruiken en patiënten waarbij de dosis met minstens 50% wordt verhoogd. De auteur schat dat in 1992, 3 tot 12% van alle geregistreerde ongevallen kan worden toegeschreven aan het gebruik van deze middelen. De bijdrage is het hoogst bij vallen en wordt voornamelijk veroorzaakt door de hoge incidentie van door vallen veroorzaakt letsel, en de hoge incidentie van het gebruik van psychotrope medicatie onder ouderen. Het gaat daarbij naar schatting in Nederland om 50 verkeersdoden per jaar, 130 doden door vallen, en per jaar in totaal om meer dan 2.500 ziekenhuisopnames en 17.000 EHBO behandelingen voor letsel dat het gevolg is van verkeersongevallen of vallen. In totaal kunnen naar schatting per jaar minstens 100.000 letsel en niet-letsel ongevallen worden toegeschreven aan het gebruik van potentieel reactievermogen beïnvloedende middelen. De economische

schade die hiermee gepaard gaat is moeilijk te schatten, maar bedraagt waarschijnlijk enige honderden miljoen guldens per jaar.

7.3. Benzodiazepines en affectieve en cognitieve functies

7.3.1. Effect op cognitieve functies.

Er is kans op het ontstaan van anterograde amnesie. Dit is het onvermogen om te onthouden wat zich in de uren na inname van het middel heeft afgespeeld *(Curran 1991)*. Een dag na zelfmoordpoging met benzodiazepines herkent minder dan de helft van de patiënten de psychiater met wie zij de dag tevoren tijdens de opname hadden gesproken *(Verwey 2000)*. Anterograde amnesie kan al bij therapeutische doseringen optreden. Het risico hiervan neemt toe bij hoge doseringen.
Ook werden aanwijzingen gevonden voor aandachtsstoornissen bij langdurige gebruikers *(Golombok 1988)*.

7.3.2. Stemming en gedrag:

- Een zekere mate van dufheid kan optreden. Veel patiënten ervaren een afvlakking in het psychisch functioneren *(Farmacotherapeutisch Kompas)*.
- Bij kortwerkende benzodiazepines kan het angstniveau overdag toenemen *(Projekt Farmaka 1997)*.
- Langdurig gebruik kan de symptomen van beginnende depressie of dementie maskeren.
- Depressie kan ontstaan of verergeren, waarschijnlijk ten gevolge van een verminderde output van neurotransmitters zoals serotonine of noradrenaline door de hersenen.
- Angst en depressie komen vaak gelijktijdig voor, en benzodiazepines worden vaak voorgeschreven voor gemengde angst en depressie. Soms lijkt deze medicatie zelfmoordneigingen op te wekken bij dergelijke patiënten. **In 1988 beval het Comittee on Safety of Medecines in de UK aan dat 'benzodiazepines niet alleen mogen gebruikt worden ter behandeling van depressies of in geval van angst geassocieerd aan depressie.** Zelfmoord kan uitgelokt worden bij dergelijke patiënten' *(Ashton 2000)*.
- Effect op omgaan met klachten en ziekte: er kan een verminderde motivatie optreden om problemen die aanleiding geven tot het langdurig gebruik aan te pakken; verminderd zelfrespect en zelfvertrouwen; mogelijkheid tot toevlucht zoeken in de rol van de "zieke"; het voorschrift is eventueel een bevestiging van "ziekte" *(Projekt Farmaka 1997)*.
- "Paradoxale reacties" met toegenomen slapeloosheid, angst en zelfs agressie werden beschreven met verschillende benzodiazepines. Dit komt vooral voor bij ouderen en kinderen, en kan optreden met therapeutische doses. Een mogelijke verklaring voor deze paradoxale reacties zou kunnen zijn dat ze vaker zouden optreden bij benzodiazepines die snel uitgescheiden worden en geen actieve metabolieten hebben, zoals triazolam en alprazolam *(Meyler's 1988)*.

7.4. Diverse *(Projekt Farmaka 1997)*

- Een aantal studies meldt effecten van libidoverlies en vermindering van vermogen tot orgasme met oa. diazepam en alprazolam.

- Verhoogde eetlust met toename van het lichaamsgewicht kan optreden. Voorts komen vermoeidheid en libidoverlies voor.
- Invloed op het gezichtsvermogen: diazepam kan glaucoom en allergische conjunctivitis veroorzaken. Sommige benzodiazepines kunnen ook verslechtering van sommige oogbewegingen veroorzaken. Dit kan nadelige gevolgen hebben op verschillende capaciteiten.
- Een verband dat nog nader dient onderzocht te worden is de hogere kans op myocardinfarct bij jonge vrouwen. Men kan nog niet met zekerheid vaststellen of deze associatie eventueel eerder te zoeken is in de aanleiding tot het gebruik dan in het gebruik zelf .
- Uit een groot bevolkingsonderzoek *(Kripke 1998)* in 1992 via enquête uitgevoerd in de USA bij méér dan 1 miljoen mensen, blijkt een verband tussen het gebruik van slaapmiddelen en mortaliteit. Gebruikers van hypnotica vertonen een verhoogde mortaliteit ten gevolge van ischemisch en ander hartlijden, borst-darm-en andere kankers, CVA, ongeval en sterk verhoogde mortaliteit door zelfmoord. Er wordt niet gespecificeerd om welke hypnotica het gaat; bovendien bewijst een associatie niet dat er een oorzakelijk verband zou zijn tussen beide factoren. Verder onderzoek is nodig.

Hoofdstuk 8. Zwangerschap en borstvoeding

- Bij regelmatig benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap kan de pasgeborene ontwenningsverschijnselen vertonen (tot 8 maanden na de geboorte): beven, overmatige activiteit, diarree, braken, te snelle hartslag *(Projekt Farmaka 1997)*.
- Bij gebruik kort vóór of tijdens de bevalling bestaat de kans dat het kind zwak en moe is, niet wil drinken, een lage lichaamstemperatuur heeft en een te lage bloeddruk. Ademhalingsstoornissen kunnen optreden en zelfs leiden tot een ademhalingsstilstand "floppy infant syndrome" *(Projekt Farmaka 1997)*.
- Benzodiazepines gaan in de moedermelk over. Zuigelingen die borstvoeding krijgen zijn moe, drinken weinig en lijden aan gewichtsverlies.
- Reeds lang bestaat er een discussie over een mogelijk teratogeen effect van benzodiazepines.
  Een meta-analyse *(Dolovich 1998)* onderzoekt of blootstelling van benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, het risico vergroot op majeure malformaties of het optreden van gespleten lip of verhemelte (palatoschisis) bij de baby. De auteurs includeren 23 studies; dit zijn zowel cohort studies als case control studies.
  De auteurs besluiten dat gepoolde data van cohortstudies geen verband aantonen tussen foetale blootstelling aan benzodiazepines en de kans op majeure malformaties of palatale schisis. Op basis van gepoold data van case control studies daarentegen, meet men een klein maar significant toegenomen risico op majeure malformaties of gespleten verhemelte/lip. Tot wanneer verdere onderzoeksresultaten bekend zijn, wordt echografie aanbevolen om zichtbare vormen van gespleten lip uit te sluiten.

Op te merken valt dat in 14/23 studies (61%) door de patiënten melding gedaan wordt van gelijktijdig gebruik van andere medicatie op voorschrift.

Benzodiazepines zijn af te raden tijdens zwangerschap en borstvoeding. Er is nog geen wetenschappelijke zekerheid over het teratogeen risico van benzodiazepines.

Hoofdstuk 9. Interacties *(Projekt Farmaka 1997)*

- **Alcohol** versterkt de werking van benzodiazepines. Het effect van deze combinatie is een toegenomen depressie van het centraal zenuwstelsel.

- **Rokers** kunnen méér benzodiazepines nodig hebben om hetzelfde sedatief effect te bereiken dan niet-rokers.

- Interacties van benzodiazepines met **pijnstillers**:
  - paracetamol en diazepam geven een toenemende activiteit van diazepam;
  - interactie van alprazolam en propoxyfeen (narcotisch analgeticum).

- Interacties van benzodiazepines met **geneesmiddelen voor maagdarmaandoeningen:**
  - cimetidine (Nuardin®, Cimetidine®, Tagamet®) met bijna alle benzodiazepines behalve lorazepam, oxazepam en temazepam;
  - ranitidine (Ranitidine®, Zantac®, Docraniti®) met midazolam en diazepam;
  - antacida met chlorazepaat: waarschijnlijk bij acute toediening en niet bij chronisch gebruik.

- Interacties van benzodiazepines met **geneesmiddelen voor cardiovasculaire aandoeningen:**
  - digoxin (Lanoxin®) met diazepam: kans op toxiciteit vnl. ter hoogte van het hart is reëel bij oudere personen;
  - toxiciteit van amiodarone (Amiodarone®, Cordarone®) neemt toe bij gelijktijdig toedienen van een benzodiazepine;
  - propranolol (Inderal, Propranolol, Propaphar) en metoprolol (Lopresor®, Metophar®, Seloken®, Selozide®, Selozok®) doen de plasmaspiegels van diazepam stijgen. Dit effect zou niet optreden met atenolol.

- Interacties van benzodiazepines met **geneesmiddelen voor respiratoire aandoeningen**: theophyllines verminderen het effect van benzodiazepines

- Interacties van benzodiazepines met **hormonale producten**:
  - versterking van contraceptief effect bij diazepam en chlordiapoxide, triazolam en alprazolam;
  - vermindering van contraceptief effect bij oxazepam, temazepam, lorazepam; bij langdurig gebruik zou er snel tolerantie optreden voor deze interactie.
  - behandeling met progesteron bij postmenopauzale vrouwen kan het effect van triazolam versterken.

- Interacties van benzodiazepines met **anti-infectieuze preparaten**:
  - met diazepam en triazolam: toename van de sedatie;
  - rifampicin (Rifadine®= tuberculostaticum) met verschillende benzodiazepines: versterkte activiteit van de benzodiazepines
  - erythromycine versterkt en verlengt het effect van midazolam
  - ketoconazole (Nizoral®) en itraconazole (Sporanox®): schimmelwerende preparaten: versterken en verlengen het hypnotisch effect van midazolam
  - diazepam en isoniazide (Nicotibine®= tuberculostaticum): een verlengde eliminatietijd van benzodiazepines

- Interacties van benzodiazepines met **psychofarmaca**:
  - gelijktijdig toedienen van disulfiram (Antabuse®) versterkt activiteit van benzodiazepine (niet bij oxazepam)
  - barbituraten kunnen de metabolisatie van benzodiazepines versnellen
  - fenytoïnes en benzodiazepines hebben een wederzijds effect op elkaars metabolisme
  - mogelijk epileptische aanvallen bij combinatie van valproïnezuur en benzodiazepines
  - gelijktijdig toedienen van levodopa (Prolopa®, Sinemet®) vermindert de activiteit ervan; controle van parkinsonisme kan uit de hand lopen
  - er is een interactie beschreven van diphenhydramine (Nuicalm®, Nustatsium®) met temazepam bij een zwangere vrouw: dit gaf aanleiding tot doodgeboorte na enkele uren.
  - uitzonderlijke ongewenste effecten: lithium + diazepam gaf éénmaal hypothermie; diazepam + phenelzine versterkt de toxiciteit van diazepam
    succinylcholine (Myoplegine®) + diazepam kan neuromusculaire blokkade verlengen.

Algemeen is er een verhoogd risico op ongewenste neveneffecten bij bejaarden en personen met chronische leveraandoeningen.

Klinisch meest relevante interacties:

1. Alcohol en psychotrope stoffen (waaronder SSRI antidepressiva).
2. Erytromycine en andere marcolide antibiotica en azool-antimycotica (remmen cytochroom P450).
3. Orale anticonceptiva (remmen oxidatieve metabolisatie).
4. Cimetidine (schema: zie bijlage).
5. Isoniazide (tuberculostaticum) en propranolol (beta-blokker).

Als deze stoffen toegediend worden samen met benzodiazepines, kan de werking van de benzodiazepines versterkt worden

Hoofdstuk 10. Toxiciteit

- Geslaagde zelfmoord komt vrijwel niet voor met enkel benzodiazepines (behalve in geval van onderliggende pathologie). In combinatie met alcohol of andere psychotrope stoffen kan dit wel het geval zijn. Tekenen zijn slaperigheid, coördinatiestoornissen, bewustzijnsdaling tot mogelijks ademhalingsdepressie en coma *(Farmacotherapeutisch Kompas)*.

- Benzodiazepines worden vaak gebruikt bij zelfmoordpogingen, die met name in combinatie met alcohol fataal kunnen verlopen. In Groot-Brittannië overleden in de periode 1980-1989 1576 personen aan een overdosis benzodiazepines, al dan niet in combinatie met alcohol. Dit komt neer op 5,9 doden per miljoen benzodiazepinevoorschriften. Ter vergelijking was in deze periode het aantal doden ten gevolge van een overdosis paracetamol 2002 en amitryptiline (tricyclisch antidepressivum) 1083 *(Gorgels 2001)*.

- De toxische effecten van benzodiazepines zijn in het algemeen gering, zelfs bij grote overdosering, met uitzondering van flunitrazepam (Rohypnol®, Hypnocalm®). Flunitrazepam wordt misbruikt in de 'drug scene'; met name bij combinatie met alcohol en andere psychotrope stoffen zijn ernstige intoxicaties beschreven, o.a. ontremmingstoestanden. De combinatie flunitrazepam en alcohol kan tevens leiden tot een vrijwel totale amnesie (geheugenverlies) voor hetgeen men onder invloed van deze combinatie aanricht. Deze amnesie kan ook met andere benzodiazepines in een hoge dosering worden bereikt. Door de hoge affiniteit van flunitrazepam voor de benzodiazepinereceptor (men schat de potentie tienmaal die van diazepam) wordt bij flunitrazepam het verband met de inname echter sneller gelegd. Volgens een rapport gefinancierd door de fabrikant zijn er onvoldoende gegevens die de eerder genoemde uitzondering van flunitrazepam ondersteunen *(Farmacotherapeutisch Kompas)*.

Hoofdstuk 11. Afbouwen van benzodiazepines: gereguleerde dosisreductie

Vanwege de mogelijke, zeldzame, ernstige ontwenningsverschijnselen zoals epileptische aanvallen, moet de afbouw altijd geleidelijk gebeuren. Het geleidelijk verlagen van de dosis vergroot ook de kans dat de patiënten hun gebruik volledig stoppen.

11.1. Omzetting naar een langwerkend benzodiazepine (equivalente dosis diazepam)

Alvorens de dosis te verlagen wordt in veel onderzoeken het gebruikte kortwerkende benzodiazepine omgezet naar een langwerkend diazepine, meestal diazepam. Dit benzodiazepine, dat in veel toedieningsvormen beschikbaar is, laat en geleidelijke reductie toe. Bovendien heeft reductie van de inname van een middel met een lange halfwaardetijd het voordeel dat dit zou leiden tot minder schommelingen in de bloedspiegel en dus tot minder ontwenningsverschijnselen. In de praktijk blijkt het afbouwen met diazepamtabletten van 2 mg makkelijk toepasbaar, omdat tijdens de reductie alleen het aantal tabletten moet verminderd worden. De tabletten zijn ook gemakkelijk deelbaar tot doses van 1 mg Daarnaast worden patiënten, door het aantal tabletten dat zij moeten innemen na de omzetting, zich bewust van de "hoeveelheid" die zij gebruiken.
Een nadeel is wel dat de patiënt eerst 14 dagen op diazepam moet worden ingesteld. De langdurige werking van het medicament wordt namelijk bewerkstelligd door de actieve metaboliet desmethyldiazepam die ongeveer 14 dagen nodig heeft om een voldoende plasmaconcentratie op te bouwen. Men dient erop toe te zien dat de patiënt het gebruik van het kortwerkend benzodiazepine ook daadwerkelijk staakt, zodat dubbelgebruik wordt voorkómen.
Het overschakelen van een benzodiazepine met korte of intermediaire werkingsduur naar een product zoals diazepam, moet geleidelijk gebeuren. Wanneer wordt overgeschakeld op diazepam, wordt best één dosis per keer vervangen; meestal wordt gestart met de dosis voor het slapengaan.
Tenzij zeer hoge doses worden gebruikt, wordt tijdens het overschakelingproces best de dosis niet verminderd.
Bij patiënten met zeer hoge doseringen benzodiazepines is het raadzaam de dosering van het oorspronkelijk medicament eerst geleidelijk te verminderen tot bijvoorbeeld het equivalent van 20 mg diazepam, voordat omzetting plaatsvindt.

Hieronder vindt men een equivalentielijst die als leidraad kan gebruikt worden bij de overgang naar diazepam 10 mg. Dit zijn slechts benaderende gegevens. Belangrijke individuele verschillen zijn mogelijk.

Naam van de Actieve stof	dosis (mg) equivalent aan 10 mg diazepam		halfwaardetijd (uren)*
	Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium (2001)	Ashton (2000)	
alprazolam	0.5 - 1 mg	1mg	6-12
bromazepam	4.5 - 9 mg	6 mg	10-20
brotizolam	0.25 - 0.5 mg		
clobazam	10 - 30 mg	20 mg	12-60
clonazepam	2 mg		
clorazepaat	10 - 30 mg	15 mg	(36-200)
clotiazepam	5 - 10 mg		
cloxazolam	1 - 2 mg		
diazepam	10 mg	10 mg	20-100 (36-200)
ethylloflazepaat	1 - 3 mg		
flunitrazepam	0.5 - 2 mg	1 mg	20 – 30 (36-200)
flurazepam	15 - 60 mg	15-30 mg	(40-250)
ketazolam	15 - 75mg	15-30 mg	2
loprazolam	0.5 - 2 mg	1-2 mg	6-12
lorazepam	2 - 8 mg	1-2 mg	10-20
lormetazepam	1 - 2 mg		10-12
midazolam	7.5 - 15 mg		
nitrazepam	5 - 10 mg	10 mg	15-38
nordazepam	2.5 - 10 mg		
oxazepam	15 - 100 mg	20 mg	4-15
prazepam	30 - 60 mg	10-20 mg	(36-200)
temazepam	15 - 60 mg	20 mg	8-22
tetrazepam	25 - 100 mg		
triazolam	0.25 - 0.5 mg	0.5 mg	2

* Indien er een actieve metaboliet gevormd wordt, wordt de halfwaardetijd hiervan tussen haakjes aangeduid.

11.2. Termijn van reductie: tijdsschema

Er bestaat geen algemeen reductieschema: elk schema moet individueel worden aangepast. De termijn waarin men de medicatie staakt, verschilt aanzienlijk tussen de gepubliceerde onderzoeken. In de meeste onderzoeken reduceert men de dagdosis met 25% per week. Voor sommige patiënten is dit te snel.
Een ander bruikbaar schema is om de dosering van het benzodiazepine elk 14 dagen met 1/8 van de oorspronkelijk dosering te verminderen. Na 14 weken is de dosering dan tot nul afgebouwd. Indien in overleg met de patiënt besloten wordt om sneller te verminderen, kan de dosering elke 14 dagen met ¼ gedurende 6 weken tot nul worden afgebouwd. Indien een langzamer schema is aangewezen, kan elk 14 dagen met 1/10 gedurende 18 weken tot nul worden verminderd.
Indien overgeschakeld werd op diazepam, is het een redelijke richtlijn om elke 14 dagen te minderen met één tablet van 2 mg.
Afbouw van een inname meerdere keren daags kan door eerst de inname 's middags, dan 's morgens en tenslotte 's avonds te staken.

Als algemene regels gelden:

- Het doel van het afbouwschema is de plasma- en weefselconcentraties van het benzodiazepine gelijkmatig en geleidelijk te verminderen, zodat de natuurlijke neurotransmittersystemen in de hersenen zich kunnen herstellen.
- De afbouw moet gradueel gebeuren, met progressieve daling van de dosis over een aantal maanden.

- Te snelle of te plotse afbouw, zeker bij patiënten die hoge doses gebruikten, kan ernstige ontwenningsverschijnselen uitlokken: stuipen, psychotische reacties, acute angst. De kans op langdurige symptomen kan hierdoor verhogen.
- Elk schema moet individueel aan de patiënt worden aangepast.
- Het schema moet worden aangepast aan de symptomen. Als bijvoorbeeld slapeloosheid het belangrijkste probleem is, wordt de belangrijkste dosis best bij het slapengaan genomen.
- Diazepam moet, omwille van zijn trage eliminatie, hoogstens 2 maal per dag te worden toegediend om toch constante bloedspiegels te behouden.
- In de mate van het mogelijke wordt het afbouwschema, eenmaal begonnen, voortgezet. Eventueel kan de bereikte dosis gedurende langer dan voorzien worden verder gezet, maar de dosis wordt best niet opnieuw verhoogd. Extra doses ("escape pills") in bijvooorbeeld stress-situaties, worden best vermeden.
- Er moet worden vermeden dat het benzodiazepine wordt vervangen door alcohol of door andere geneesmiddelen die afhankelijkheid kunnen veroorzaken.
- Het stoppen van de laatste tablet is voor de patiënt vaak bijzonder moeilijk omwille van de angst hoe het zal zijn verder te leven zonder het geneesmiddel.
- Wanneer de dagdosis nog maar 0.5 mg diazepam bedraagt, wordt best volledig gestopt.

11.3. CONTINUÏTEIT VAN DE BEGELEIDING

De patiënt moet regelmatig gevolgd en gesteund worden. Het tempo van afbouwen moet aangepast worden aan hetgeen de patiënt kan verdragen.

11.4. GEREGULEERDE DOSIS REDUCTIE PLUS FARMACA

Diverse geneesmiddelen werden in studies uitgeprobeerd om de ontwenningssymptomen te verminderen. In het algemeen moet men bij substitutie steeds bedacht zijn op het gevaar van een nieuwe verslaving.

- Uit studies blijkt dat substitutie door het anxiolyticum *buspiron (Buspar®)* geen effect heeft bij patiënten die meer dan 10 jaar een benzodiazepine in hoge dosering hadden gebruikt.
- *Propranolol* (β-blokker) verlicht ten opzichte van placebo de ernst van de ontwenningsverschijnselen, maar heeft geen invloed op het percentage patiënten dat het gebruik van benzodiazepines volledig kan staken.
- *Carbamazepine (Tegretol®)* zou volgens studies de ernst van de dervingsverschijnselen kunnen verminderen en dit voornamelijk bij patiënten die dagelijks hoge doses benzodiazepines gebruikten en bij mensen met een paniekstoornis.
- Met *clonidine (Catapressan®)* zijn wisselende resultaten gemeld.
- In een placebogecontroleerd onderzoek is aangetoond dat *melatonine* de kans om volledig te stoppen met benzodiazepinehypnotica statistisch significant verhoogt. Alle voormalige benzodiazepinegebruikers namen dit middel echter na 6 maanden follow-up nog steeds, in tegenstelling tot propranolol en carbamazepine, die alleen tijdens de reductiefase werden gebruikt *(Oude Voshaar 2001)*.
- *Antidepressiva* met een sedatieve werking zoals amitryptiline (Redomex®, Tryptizol®) en doxepine, verminderen de spanning en bevorderen de slaap. Het heeft enkel zin ze te gebruiken als er een manifeste depressie aanwezig is (Gebu

1994). Een dubbelblinde studie *(Tyrer 1996)* bij niet-depressieve patiënten afhankelijk van lage doses benzodiazepines, kon geen significant voordeel van dothiepine (=dosulepine= Prothiaden®) versus placebo aantonen.
Het is belangrijk dat de ontwenning van benzodiazepines afgerond is, vooraleer de antidepressiva af te bouwen *(Ashton 2000).*

11.5. GEREGULEERDE DOSISREDUCTIE PLUS PSYCHOTHERAPIE

Het toevoegen van cognitieve gedragstherapie bij het staken van langdurig benzodiazepinegebruik bij patiënten met een paniekstoornis zou effectief zijn. Voor de gehele groep van langdurige benzodiazepinegebruikers zijn nog geen gecontroleerde studies gebeurd.

11.6. ONTWENNINGSVERSCHIJNSELEN

Bij ongeveer 20-40% van de langdurige gebruikers in de huisartsenpraktijk komen ontwenningsverschijnselen voor *(Geneesmiddelenbulletin 1994).*
De kans op dervingsverschijnselen wordt geminimaliseerd door een trage afbouw, op maat van de patiënt.

Voor een gedetailleerde lijst van individuele ontwenningsverschijnselen, hun oorzaken en behandeling *(Ashton 2000)*: zie bijlage 3.

<u>Ontstaansmechanisme van de ontwenningsverschijnselen</u>

Ten gevolge van chronisch benzodiazepinegebruik is het aantal GABA-receptoren in de hersenen afgenomen, en is de functie van de neurotransmitter GABA verminderd. Wanneer de benzodiazepines dan plots gestopt worden, verkeren de hersenen in een toestand van GABA-onderactiviteit, wat resulteert in overprikkelbaarheid van het nerveuze systeem. Deze overprikkelbaarheid vormt de kern van de meeste dervingsverschijnselen.
De symptomen bij plots stoppen na chronische gebruik van benzodiazepines vormen een spiegelbeeld van het oorspronkelijk effect van de medicatie. Zo kan droomloze slaap vervangen worden door slapeloosheid en nachtmerries; spierontspanning door verhoogde spierspanning en spasmen; rust door angst en paniek; een anticonvulsieve werking door epileptische toevallen.

Welke

De meeste problemen treden op aan het einde van de afbouwperiode; dan kunnen de ontwenningsverschijnselen het heftigst zijn.

De **acute ontwenningsverschijnselen** kunnen zowel lichamelijk als geestelijk zijn. Bijna alle acute ontwenningsverschijnselen zijn een uiting van angst.
Fysieke symptomen zijn: hartkloppingen, spiertrekkingen, trillen, tics, zweten, tintelingen, gespannen spieren.
De psychische symptomen kunnen optreden onder de vorm van zenuwachtigheid, slapeloosheid, hallucinaties, agressie, concentratiestoornissen.
Sommige symptomen zijn bijzonder karakteristiek voor benzodiazepinederving, met name de overgevoeligheid voor sensoriële stimuli (licht, geluid, aanraking, smaak, geur) en de waarnemingsstoornissen (gevoel dat de muur of vloer scheef staat, gevoel dat de vloer trilt).
Epileptische insulten, verwardheid, wanen en hallucinaties treden zelden op.
Ontwenningsverschijnselen duren gemiddeld één tot twee weken na het staken.

Het is echter ook beschreven dat dervingsverschijnselen enkele maanden kunnen aanhouden. De belangrijkste **langdurige symptomen** zijn angst, slapeloosheid, depressie, verschillende sensoriële en motorische symptomen, gastro-intestinale klachten, geheugenproblemen en cognitieve stoornissen. Het is niet duidelijk waarom bij sommige patiënten deze klachten blijven bestaan.
Het gevaar bestaat steeds dat de patiënt de ontwenningsverschijnselen interpreteert als een terugkeer van de oorspronkelijke aandoening, met als gevolg dat het afbouwen wordt gestaakt. Goede voorlichting kan dit voorkomen *(Gorgels 2001)*.

Invloed op de ontwenningsverschijnselen : voorspellende factoren

- Hoogte van dosering en duur van het gebruik
  Uit studies is gebleken dat de kans op optreden van ontwenningsverschijnselen toeneemt naarmate de ingenomen doses hoger zijn en het gebruik langer duurt. Er zouden echter aanwijzingen zijn dat na gebruik gedurende 4 tot 6 weken, reeds ontwenningsproblemen kunnen optreden.

- Halveringstijd
  Bij benzodiazepines met *lange halveringstijd* leidt chronische gebruik tot accumulatie van het benzodiazepine en zijn actieve metabolieten. Als men de inname stopt, blijft nog een zekere tijd een werkzame concentratie in het lichaam aanwezig. Daardoor ontstaan dervingsverschijnselen pas na enige tijd (7-10 dagen) en kan de patiënt zich in de tussenliggende periode zelfs beter voelen. Over het algemeen zijn de ontwenningsverschijnselen minder ernstig van aard dan bij de kortwerkende benzodiazepines.
  Bij een korte halveringstijd is de accumulatie van het medicament geringer of zelfs afwezig. Na het staken van de inname treden de ontwenningsverschijnselen eerder op (2-3 dagen) en de symptomen zijn veeleer ernstig.

- Karakteristieken van de patiënt
  Het is vooraf niet mogelijk te voorspellen welke patiënten last zullen krijgen van ontwenningsverschijnselen. Ouderen zouden minstens even goed reageren op stoppen als jongeren. Een mogelijke verklaring hiervoor is de tragere eliminatie bij ouderen, waardoor de plasmaspiegels geleidelijk dalen *(Geneesmiddelenbulletin 1994)*.

  In een afbouwstudie die uitgevoerd werd bij 171 benzodiazepine-afhankelijke patiënten *(Schweizer 1998)*, komen de auteurs tot de volgende conclusies.
  - De ernst van de dervingssymptomen staat niet in een significant verband met een mogelijk falen van het afbouwprogramma.
  - Persoonlijke psychopathologie zoals angst en depressie, passieve en onderdanige persoonlijkheid en een voorgeschiedenis van recreationeel druggebruik is wel een goede voorspellende factor voor het mislukken van het afbouwprogramma. Ondanks vaak milde ontwenningssymptomen, vertonen deze patiënten een hoge uitval, reeds in het begin van het afbouwen.

  In een ander artikel *(Schweizer 1998)* voegen dezelfde auteurs daar nog aan toe dat vrouw-zijn en een hoger opleidingsniveau hebben, geassocieerd zijn met een moeilijker ontwenning.

11.7. Verwijzing naar specialistische hulp

In sommige gevallen kan het nodig zijn de patiënt door te verwijzen voor specialistische hulp. Dit kan het geval zijn bij:

- mislukken van een standaard stopprogramma;
- patiënten die zeer hoge doses innemen (>20 mg diazepam equivalent per dag);
- patiënten met gekende epilepsie;
- aanzienlijke psychiatrische co-morbiditeit;
- misbruik van andere geneesmiddelen, alcohol en drugs;
- eerdere complicaties bij het staken van benzodiazepines, zoals stuipen of paranoïde psychose *(Geneesmiddelenbulletin 1994).*

11.8. Resultaten van afbouwstudies

Bij patiënten die hun benzodiazepinegebruik konden staken na geleidelijke afbouw, blijkt het angstniveau gemiddeld genomen gedaald, het slapen verbeterd, de depressiviteit verminderd en het psychisch wel zijn toegenomen vergeleken met diegenen bij wie het stoppen mislukte. Deze verbeteringen zijn echter niet vergeleken met een niet-behandelde controlegroep *(Oude Voshaar 2001).*

De gerapporteerde follow-up resultaten van gereguleerde dosisreductie verschillen sterk, waarschijnlijk als gevolg van verschillende meetmethodes. In een Amerikaans onderzoek gebruikte na 3 jaar ruim de helft van de patiënten geen benzodiazepines meer. Deze cijfers waren echter gebaseerd op zelfrapportering door de patiënt van zijn gebruik in de voorafgaande maand. In een recent Nederlands onderzoek bleef slechts een kwart van de patiënten 2 tot 5 jaar geheel benzodiazepinevrij. Deze cijfers zijn echter gebaseerd op een continue monitoring via bestanden van voorschriften. Uit dit onderzoek bleek ook dat patiënten die na volledig staken terugvielen, de benzodiazepines intermitterend gebruiken in plaats van continu. Na een moeilijke, gedeeltelijke onttrekking kan het onvermijdelijk zijn dat een gedeelte van de patiënten op een lage dosering blijft staan in plaats van volledig te stoppen. Met de dosis-verlaging vermindert in elk geval de kans op bijwerkingen *(Oude Voshaar 2001).*

In 1993-1994 voerde Projekt Farmaka een afbouwstudie *(Habraken 1997)* uit bij 55 chronische benzodiazepinegebruikers in Gentse rusthuizen. In een dubbelblinde studie werd in de onderzoeksgroep werd het benzodiazepine afgebouwd en vervangen door placebo aan een tempo van 25% per week in de eerste drie weken en 12.5% per week in de volgende 2 weken. In de controlegroep bleef men het benzodiazepine doornemen. Ontwenningsverschijnselen en slaapkwaliteit werden gemeten. Na 1 jaar blijkt dat 2 op 3 bewoners uit de placebogroep nog steeds placebo innamen en dus benzodiazepinevrij gebleven waren. Op het gebied van dagelijks functioneren vertoonden deze bewoners een betere evolutie dan diegenen die verder benzodiazepines innamen. Bovendien werden in de proefgroep tijdens de afbouwperiode niet méér ontwenningsverschijnselen vastgesteld dan in de controlegroep. Bij de bewoners die afgebouwd werden, ging de slaapkwaliteit tijdens de afbouwperiode tijdelijk achteruit. De slaapkwaliteit begon zich te herstellen tegen het einde van de afbouw.

Voor gespecialiseerde ontwenningsprogramma's in ziekenhuizen of psychiatrische klinieken worden uiteenlopende resultaten gepubliceerd. De slaagpercentages variëren tussen de 50% en 90%.

Na een moeilijke, gedeeltelijke onttrekking kan het onvermijdelijk zijn dat een gedeelte van de patiënten op een lage dosering blijft staan in plaats van volledig te stoppen. Met de dosis-verlaging vermindert in elk geval de kans op bijwerkingen.
Het is aan te bevelen patiënten die van de benzodiazepines zijn afgeraakt, te blijven volgen, en eventuele onderliggende lichamelijke of psychische problematiek te behandelen.

Gereguleerde dosisreductie leidt bij 2 van de 3 patiënten tot succes. Eventueel kan gereguleerde dosisreductie worden uitgebreid met aanvullende psychologische en/of farmacologische therapie.
Als de ontwenningsverschijnselen voorbij zijn, functioneren de patiënten beter dan tijdens het langdurig benzodiazepinegebruik. Er zijn geen aanwijzingen voor toename van de medische consumptie.

Hoofdstuk 12. Stoffen verwant aan benzodiazepines

Zopiclon (Imovane®, Zopiclone®), zolpidem (Stilnoct®) en zaleplon (Sonata®) zijn hypnotica met een chemische structuur verschillend van die van de benzodiazepines, maar met een gelijkaardig werkingsmechanisme.
De lancering van de eerste 2 producten eind de jaren '80 werd voorafgegaan door geruststellende studies in verband met de kans op afhankelijkheid. De ervaring heeft ondertussen deze beweringen weerlegd. Recent werd zaleplon op de markt gebracht.

12.1. Farmacologie en werkingsmechanisme *(Martindale)*

Zolpidem behoort tot de imidazopyrinegroep. De molecule wordt na inname snel opgenomen in de gastro-intestinale tractus en piekplasmaconcentraties worden bereikt binnen de 3 uren. De werking treedt reeds in na 15 tot 25 minuten. Zolpidem heeft een eliminatie-halfwaardetijd van ongeveer 2.5 uren. Het product wordt door de lever gemetaboliseerd en er worden geen actieve metabolieten gevormd.

Zolpidem heeft een sedatief effect vergelijkbaar met dat van de benzodiazepines, maar slechts minimale anxiolytische, myorelaxerende en anticonvulsieve eigenschappen. Een zekere graad van amnesie werd gerapporteerd. Zolpidem zou ook werken via binding op de benzodiazepinereceptor, maar heeft in vitro een selectieve affiniteit voor een subtype van receptoren, namelijk ω_1-receptoren die specifiek wijd verspreid zijn in de kleine hersenen (cerebellum). (Dit in tegenstelling tot de ω_2 –receptoren die domineren in het ruggenmerg en de ω_3 –receptoren in de perifere weefsels)

Zopiclon is een hypnoticum van de klasse van de cyclopyrrolonen. Het wordt na orale inname snel geabsorbeerd. De werking treedt in na 15 tot 30 minuten. De eliminatie-halfwaardetijd bedraagt 3.5 tot 6.5 uren. Bij herhaalde toediening treedt geen cumulatie op. De molecule wordt intensief gemetaboliseerd in de lever. Er worden weinig actieve metabolieten gevormd.

Zopiclon zou gelijkaardige sedatieve, anxiolytische, anticonvulsieve en spierontspannende effecten hebben als de benzodiazepines. Net zoals de benzodiazepines werkt zopiclon via verhoging van de werking van GABA in de hersenen. Zopiclon bindt op de benzodiazepinereceptor, maar op een andere plaats ervan dan de benzodiazepines. Zopiclon vertoont in vitro een selectieve affiniteit voor ω_1-receptoren.

Zaleplon behoort tot de pyrazolopyrimidinegroep. De werking van het product treedt snel, na 15 tot 20 minuten, in. De halfwaardetijd is zeer kort: ongeveer één uur. Er worden geen actieve metabolieten gevormd. Net als zolpidem werkt ook deze molecule selectief in ter hoogte van een bepaald subtype van het GABA-receptorencomplex, namelijk het ω_1-subtype.

12.2. Indicaties

Net zoals de benzodiazepines, zijn zopiclon en zolpidem geïndiceerd als kortdurende medicamenteuze behandeling van slapeloosheid.

12.3. Effect

Zolpidem heeft een sedatief effect vergelijkbaar met dat van de benzodiazepines, maar slechts minimale anxiolytische, myorelaxerende en anticonvulsieve eigenschappen.
De resultaten van verschillende reviews stemmen overeen: uit klinische studies blijkt dat de hypnotische activiteit van zolpidem superieur is aan die van placebo, en gelijkaardig aan die van benzodiazepines. De onderzoeken zijn wel van korte duur (3-4 weken) en uitgevoerd bij kleine groepen.
Volgens de producent zou zolpidem de structuur van de slaap niet aantasten en zou de hoeveelheid diepe slaap tot een fysiologisch niveau hersteld worden.
Alhoewel volgens de producent er bij gebruik van zolpidem geen significante rebound insomnia zou optreden, is er toch weinig bewijs voor een eventueel voordeel van zolpidem over kortwerkende benzodiazepines. Dit zowel op gebied van residuele effecten de volgende dag, als op gebied van uitlokken van tolerantie, afhankelijkheid of dervingssymptomen *(Martindale)*.

Zopiclon zou gelijkaardige sedatieve, anxiolytische, anticonvulsieve en spierontspannende effecten hebben als de benzodiazepines.

Volgens de producent zou een behandeling met zopiclon de structuur van de slaap niet aantasten en zou rebound-slapeloosheid niet optreden na stoppen van de behandeling. Eveneens volgens de producent zou er geen tolerantie optreden voor het hypnotische effect van zopiclon, dit voor behandelingsperiodes gaande tot 17 weken.
Echter, het Britse CSM (Committee on Safety of Medicines) oordeelde reeds in 1990 dat zopiclon hetzelfde potentieel heeft als benzodiazepines om ongewenste psychiatrische reacties te veroorzaken, afhankelijkheid inbegrepen. Zoals bij benzodiazepines moet een eventuele behandeling met zopiclon van korte duur zijn.

In hun meta-analyse over effect en nadelen van benzodiazepines bij insomnia (zie hoger, "effect van benzodiazepines"), onderzoeken Holbrook et al (2000) eveneens de vergelijking benzodiazepines versus zopiclon. Het betreft hier een kortdurende behandeling (gemiddeld 12.2 dagen) bij een gemengde populatie van 29-82 jaar. Met betrekking tot inslaaptijd (slaaplatentietijd) is er geen significant verschil tussen zopiclon en benzodiazepines.
Met betrekking tot de totale slaapduur stellen de auteurs vast dat patiënten onder benzodiazepines gemiddeld 23.1 minuten langer slapen dan wie zopiclon inneemt. Dit verschil is statistisch significant.
Benzodiazepines veroorzaken niet significant méér ongewenste effecten dan zopiclon.

Volgens de beschikbare gegevens zou **zaleplon** net als zolpidem, althans in de aanbevolen dosering, de verschillende slaapstadia niet aantasten. Er zijn geen gecontroleerde studies op lage termijn uitgevoerd.
Bij het gebruik in een dosis van 10 mg zou geen tolerantie optreden, bij hogere doses zijn wel rebound-insomnia en dervingsverschijnselen gemeld.
In experimenteel onderzoek bij dieren ging het gebruik van zaleplon gepaard met een verhoging van de onvruchtbaarheid en de perinatale sterfte.

12.4. Tegenaanwijzingen

Zolpidem:
- cfr benzodiazepines : ernstige ademhalingsinsufficiëntie, mysthenia gravis, ernstig slaap-apnoe syndroom;
- leverinsufficiëntie;
- kinderen onder de 15 jaar.

Zopiclon en zaleplon:
- cfr benzodiazepines : ernstige ademhalingsinsufficiëntie, mysthenia gravis, ernstig slaap-apnoe syndroom;
- ernstige leverinsufficiëntie (zopiclon wordt grotendeels via de lever gemetaboliseerd).

12.5. Ongewenste effecten

Zolpidem:
- bittere smaak en droge mond;
- sufheid, hoofdpijn, residuele slaperigheid overdag met invloed op psychomotore functies;
- digestieve stoornissen: misselijkheid, braken;
- allergische verschijnselen of huidreacties zoals jeuk of rash;
- anterograde amnesie;
- psychiatrische en paradoxale reacties: nachtmerries, irriteerbaarheid, verwardheid, hallucinaties, agressiviteit, ongewoon gedrag mogelijk gepaard gaande met de amnesie;
- dervings- en rebound slapeloosheid (zie verder).

Zopiclon:

De ongewenste effecten zijn afhankelijk van de dosering en van de individuele gevoeligheid van de patiënt (vooral bij bejaarden). Meestal gaat het om:
- duizeligheid;
- slaperigheid, asthenie;
- nausea, braken, hoofdpijn;

Minder frequent zijn:
- geheugenstoornissen;
- nachtmerries en nachtelijke onrust;
- depressief syndroom;
- verwardheid, beven, ataxie, wankele gang, vallen, diplopie.

Zaleplon
- residuele slaperigheid;
- hoofdpijn;
- asthenie;
- duizeligheid;
- verder zoals benzodiazepines.

12.6. Zwangerschap en borstvoeding

Zolpidem

Aangezien het hier een relatief nieuw geneesmiddel betreft, raadt de producent het gebruik ervan tijdens zwangerschap en bevalling af. Eveneens mag zolpidem niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.

Zopiclon

Het gebruik van zopiclon tijdens de zwangerschap wordt door de producent afgeraden. Er is onvoldoende bewijs om een eventueel teratogeen effect uit te sluiten. Bij gebruik in het laatste trimester van de zwangerschap of tijdens de arbeid, zijn effecten op de pasgeborene te verwachten, zoals hypothermie, hypotonie en ademhalingsdepressie. Zopiclon komt in de moedermelk en mag niet gebruikt worden door vrouwen die borstvoeding geven.

Zaleplon

Er zijn onvoldoende gegevens om de veiligheid tijdens de zwangerschap en lactatie te beoordelen. De molecule komt in de moedermelk en mag niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

12.7. Interacties

Zolpidem: idem cfr benzodiazepines

- alcohol versterkt het sedatieve effect van zolpidem;
- het effect van zolpidem kan versterkt worden door gelijktijdige toediening van neuroleptica, hypnotica, anxiolytica-sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, antiepileptica, anaesthetica en sedatieve antihistaminica.

Zopiclon: idem cfr benzodiazepines

+erythromicine verhoogt de absorptiegraad van zopiclon en verlengt de eliminatie ervan;

+gelijktijdige toediening van rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en andere inductoren van het cytochroom P450 isoënzym in de lever, verminderen het effect van zopiclon.

Zaleplon

- alcohol en neuroleptica: cfr benzodiazepines;
- cimetidine (remt leverenzym CYP3A4): veroorzaakt een toename van 85% van de plasmaconcentraties van zaleplon. Ook ketoconazol en erythromycine kunnen de plasmaconcentratie van zaleplon verhogen.
- rifampicine (sterke inductor van de leverenzymen, waaronder CYP3A4) veroorzaakte een viervoudige daling van de plasmaconcentratie van zaleplon. Ook carbamazepine en fenobarbital kunnen een dergelijk effect veroorzaken.

12.8. Toxiciteit: overdosering

Volgens de producenten zal een overdosering niet fataal zijn, tenzij in combinatie met andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (met inbegrip van alcohol).

Een overdosering komt tot uiting in de vorm van wisselende graden van onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, gaande van slaperigheid tot coma, naargelang van de ingenomen hoeveelheid.

12.9. Gewenning en afhankelijkheid

Hoewel volgens de producenten zolpidem en zopiclon minder ongewenste effecten zouden veroorzaken dan de benzodiazepines, kan dit niet via de literatuur bevestigd worden. Recente studies wijzen er op dat de meer recente molecules dezelfde gewenste en ongewenste effecten hebben als de benzodiazepines, tot en met tolerantie en afhankelijkheid *(Geneesmiddelen Repertorium 2001)*.

Een recent overzichtsartikel in Revue Prescrire *(2000)* wijdt speciale aandacht aan deze problematiek.
Sinds het verschijnen van zolpidem en zopiclon, werd op verschillende continenten vaststelling van misbruik van deze producten gedaan, met evolutie naar afhankelijkheid. Deze gevallen zijn gedetailleerd beschreven.
Het betreft hier patiënten die aanvankelijk de aanbevolen dosis zolpidem of zopiclon innamen volgens medisch voorschrift (namelijk 1 comprimé/dag voor het slapengaan). Na enkele weken van dagelijkse inname voor het slapengaan verdween de slaapverwekkende werking en begonnen deze patiënten de avondlijke dosis op te drijven. Naast het verlies van slaapverwekkend effect 's nachts, ontstond ook angst overdag. Bijgevolg begonnen de patiënten het medicament ook overdag te nemen als anxiolyticum. Zo bereikten ze dagelijkse doses tot 82.5 mg zopiclon (=11 tabletten), na een initieel voorschrift van ½ tot 2 tabletten per dag. Voor zolpidem werden zelfs dagelijkse doses van 800 mg vastgesteld (zijnde 80 tabletten), na een initieel voorschrift van ½ tot 2 tabletten per dag.
Nadat ze enkele maanden deze hoge doses ingenomen hadden, ontwikkelden de patiënten een ernstig dervingssyndroom bij het stoppen van de medicatie. Meest frequent waren een ernstige angst, gepaard gaande met hartkloppingen, zweten en beven. Rebound slapeloosheid en zelfs convulsies werden gemeld. Een groot deel van deze patiënten had een voorgeschiedenis van benzodiazepineafhankelijkheid.

Niet enkel bij langdurig gebruik van hoge doses werden dervingsverschijnselen gemeld. Zelfs bij plots stoppen van gebruik van zopiclon 1 co/dag werden "onaangename gewaarwordingen" gemeld.

Als reactie op dit overzichtsartikel maken twee Franse psychiaters in een lezersbrief ook melding van een andere vorm van zolpidemafhankelijkheid *(La Revue Prescrire 2001)*. Een aantal van hun patiënten drijft de inname van zolpidem op, niet met anxiolytische bedoelingen, maar omdat het medicament een euforiserende, psychostimulerende werking zou hebben.

In 1998 werd door een Brits psychiater melding gemaakt van het stijgend succes van zopiclon in een populatie van drugverslaafden *(Sidkar 1998)*. Alle patiënten gebruikten het medicament origineel als slaapmiddel, maar ontwikkelden tolerantie voor het sedatief effect. Dervingsverschijnselen traden op onder de vorm van rebound insomnia, prikkelbaarheid en een sterke hunkering naar het product, 6 tot 8 uur na de laatste inname. Om deze symptomen tegen te gaan werd het gebruik van zopiclon verdergezet en ontstond een chronisch patroon van zelfmedicatie. Al deze patiënten gebruikten vroeger voor hetzelfde doel temazepam, maar verkozen zopiclon daar het geen amnesie veroorzaakt zoals temazepam.

- Benzodiazepines en aanverwanten zijn geen eerste keuze behandeling bij insomnia.
- Blijkt een medicamenteuze behandeling toch nodig, dan is deze best van korte duur en met een intermittente toediening.
- De patiënt moet ervoor gewaarschuwd worden dat het medicament na enkele weken zijn slaapverwekkend effect kan verliezen. Dit mag in geen geval leiden tot een verhoging van de dosis.
- De patiënt moet gewaarschuwd worden voor eventuele ontwenningsverschijnselen bij plots stoppen van de medicatie (La Revue Prescrire 2000).

Overschakelen van een benzodiazepine op zolpidem met als doel de medicatie uiteindelijk te staken, lijkt niet zinvol, omdat zolpidem de onthoudingsverschijnselen van benzodiazepines niet onderdrukt (Geneesmiddelenbulletin 1999).

Deel 2. Gebruikskenmerken van benzodiazepines.

In dit gedeelte wordt ingegaan op de persoon achter het middel, m.n. de gebruiker van benzodiazepines. Eerst wordt gekeken naar de toestand in eigen land. Naast gegevens over de prevalentie en evolutie van het gebruik in België, worden gegevens opgezocht over de verschillende gebruikspatronen en het profiel van de gebruiker. Verkoopsgegevens worden eveneens vermeld. Na de bespreking van de situatie in België wordt ook een overzicht gegeven van de internationale literatuur omtrent het gebruik van benzodiazepines.

Hoofdstuk 1. Gegevens in België

1.1. Gebruikscijfers

ONDERZOEKSGEGEVENS PROVINCIE OOST-VLAANDEREN *(Blondeel 1990, Habraken 1992)*

In 1989 voerde Projekt Farmaka een bevolkingsonderzoek uit bij een toevallige steekproef van 1500 volwassenen (≥18j) uit de provincie Oost-Vlaanderen.[4] Hierbij werden de volgende gegevens vastgesteld :

- Op het moment van de enquête nam 18.8% van de ondervraagden benzodiazepines;
- Tien procent had vroeger benzodiazepines genomen, maar was sedert meer dan een jaar gestopt.
- De overige 71.1% van alle ondervraagden had nog nooit een benzodiazepine gebruikt.
- Bij 2% van de ondervraagden was sprake van een eerste inname die niet langer dan 6 weken geleden opgestart werd. De gemiddelde leeftijd van deze *eerste gebruikers* was 47.2 jaar.
- Bij 7% van de bevraagden betrof het een inname sedert minstens 6 weken maar minder dan 3 dagen per week, het zogenaamd *chronisch intermitterend gebruik.* Het gebruik startte gemiddeld rond de leeftijd van 46 jaar (min. 17- max. 87j). In de regel was ook in de beginfase geen sprake van een dagelijks gebruik, dit was slechts het geval bij 15%. Er was een zeer grote variatie in de duur van de episodes waarin benzodiazepines genomen werden en het aantal episoden per jaar tussen de gebruikers onderling. Binnen dezelfde gebruiker was echter sprake van een vrij stabiel innamepatroon: het aantal innamen bleef gelijk in 73.6% van de gevallen, steeg bij 7.5% en daalde bij 18.9%. De duur van inname is gemiddeld 8.5 jaar.

[4] Twee steekproeven van resp. 1500 en 1000 personen van tenminste 18 jaar oud werden at random getrokken uit een database van inwoners van Oost-Vlaanderen. Tweeënvijftig gemeenten waren verbonden met de database, die de namen bevatte van 1329830 inwoners (90% van de totale Oost-Vlaamse bevolking). Elke 800ste record werd getrokken voor samenstelling van de eerste steekproef, en elke 1100ste record voor de tweede steekproef. Wanneer een persoon uit de eerste steekproef niet toestemde tot deelname werd at random een persoon uit de tweede steekproef getrokken na stratificatie voor leeftijd en geslacht.

- Bij 9% van de bevraagden werden reeds sedert tenminste 6 weken en gedurende minstens 3 dagen per week benzodiazepines genomen, het zogenaamde *chronisch continu gebruik*. Bijna alle gebruikers uit deze groep (96%) namen hun medicatie dagelijks. Eén op tien personen nam twee verschillende benzodiazepines. De drie meest gebruikte generische producten waren lorazepam (35%), bromazepam (23%) en flunitrazepam (13%).
  De leeftijd waarop het gebruik werd gestart was gemiddeld 54.5 jaar, met een minimum van 18 jaar en een maximum van 85 jaar. De gemiddelde gebruiksduur was 9 jaar en in de meeste gevallen was er van bij de start sprake van dagelijks gebruik (90.3%). Bij 72.9% bleef de inname constant en bij 19.6% was zelfs sprake van een daling. De gemiddelde dagdosis op het moment van de enquête lag rond 7mg diazepam per dag. Het combineren van verschillende benzodiazepines kwam bij 12% van de gebruikers voor. De klacht waarvoor benzodiazepines genomen werden, was in 60% van de gevallen slapeloosheid, in 30% van de gevallen stress, en in 3% van de gevallen angst.

OVERIGE GEGEVENS VOOR BELGIË

- Bij een toevallige steekproef onder volwassen leden van de Socialistische Mutualiteit (Vlaanderen, Wallonië, Brussel) nam 27.9% regelmatig of dagelijks benzodiazepines *(Union Nationale des Mutualités Socialistes 1990).*

- In een rapport over de getrouwheid van patiënten en de continuïteit van de zorg in relatie met medische consumptie en morbiditeit, wordt informatie gegeven over het gebruik van benzodiazepines bij personen vanaf 45 jaar uit twee regio's, nl. Aalst en Luik *(De Maeseneer 1997)*. De gegevens werden verzameld bij 4800 personen d.m.v. een enquête. Bijna één op vier bevraagden (24.9%) nam op het moment van de enquête tenminste één benzodiazepine, 20.9% voor Aalst afzonderlijk en 28.9% voor Luik afzonderlijk. Inname van meer dan één benzodiazepine werd gevonden voor 4.4% van de bevraagden. Het gebruik kwam vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (61.2% van de gebruikers waren vrouwen).

- Een retrospectieve studie van 4307 patiëntendossiers uitgevoerd in een universitair ziekenhuis van Luik met 635 bedden, gaf informatie over orale inname van benzodiazepines *(Petit 1994)* bij opname en ontslag. Hieruit bleek dat 44.3% van de patiënten benzodiazepines namen tijdens hun ziekenhuisopname, met een totaal gebruik van 53.95 DDD per 100 ligdagen, 29.29 voor anxiolytica en 24.66 voor hypnotica. Het gebruik was erg verschillend over de verschillende afdelingen, variërend van 0.23 DDD per 100 ligdagen in de afdeling pediatrie tot 263.90 DDD per 100 ligdagen in de afdeling medische psychologie.
  Volgens de analyse van een toevallige steekproef van deze patiënten bleek dat 62% reeds benzodiazepines gebruikte vóór de ziekenhuisopname.

1.2. Evolutie van het gebruik

ONDERZOEKSGEGEVENS PROVINCIE OOST-VLAANDEREN *(Blondeel 1990, Habraken 1992)*

In het bevolkingsonderzoek in de Provincie Oost-Vlaanderen werd ook informatie verzameld over het ontstaan van het gebruik.

In vervolg op het bevolkingsonderzoek in de provincie Oost-Vlaanderen, voerde Projekt Farmaka een tweede enquête uit bij de subgroep van chronisch continue gebruikers en een op leeftijd en geslacht gematchte groep van niet-gebruikers. De volgende vaststellingen werden hierbij gedaan:

- *Evolutie van de inname na één jaar:* Nagegaan werd hoe het gebruik van benzodiazepines over een jaar tijd geëvolueerd was. Van de 103 personen die in het jaar voordien chronisch continu gebruiker waren, waren er 7 volledig gestopt en 7 waren overgestapt op een intermitterende inname. Van de 116 niet-gebruikers volgens de eerste enquête gebruikte de grote meerderheid (112) nog steeds geen benzodiazepines bij de tweede bevraging. Drie niet-gebruikers namen sporadisch benzodiazepines en één persoon nam benzodiazepines op het moment van de enquête. De gebruikers die een interview weigerden werden telefonisch of schriftelijk bevraagd over de huidige inname. Twee personen bleken bij deze contactname overleden en twee gaven geen antwoord. Van de overige 15 gebruikers namen er 14 nog steeds benzodiazepines, bij 12 ging het om dagelijks gebruik.
  Alles bijeen genomen blijkt er meestal geen verandering op te treden in het chronisch continu gebruik van benzodiazepines over een periode van één jaar. Nog geen vijftien procent neemt ondertussen minder dikwijls benzodiazepines, en in de helft van de gevallen van vermindering is er sprake van een volledige stop.

- *Stopzetten of verminderen van de inname:* Er werd een vergelijking gemaakt tussen chronisch continue gebruikers die hun inname na één jaar verminderd of gestopt hadden en gebruikers die nog steeds benzodiazepines namen. Gezien het beperkt aantal verminderde en gestopte gebruikers (14) werd hierbij enkel gekeken naar enkelvoudige verbanden, en werd geen multivariaat analyse uitgevoerd. Uit de resultaten bleek dat voornamelijk mannen en mensen die in een traditioneel gezinsverband leven (bij de ouders wonen of gehuwd/samenwonend) hun inname verminderd hebben. Verminderde gebruikers verkeerden zowel vóór als na de innamewijziging in een betere psychische toestand volgens de AGV[5] dan de niet veranderde gebruikers. Een vergelijking met actuele gebruikers die reeds een stoppoging ondernomen hadden, brengt enkele tendensen aan het licht: bij de ex-gebruikers is meestal sprake van een geleidelijke afbouw terwijl de mislukte stoppogingen van actuele gebruikers meestal plots gebeurden. Verder kreeg de helft van de ex-gebruikers hulp vanuit de omgeving, meestal vanuit de huisarts, terwijl slechts 7% van de actuele gebruikers hulp gekregen hadden.

1.3. Determinanten van het gebruik

1.3.1. Kenmerken van personen die langdurig en (bijna) dagelijks benzodiazepines gebruiken in bevolkingsonderzoek provincie Oost-Vlaanderen (Blondeel 1990, Habraken 1992):

- Het gebruik neemt toe met de leeftijd: van 1.3% bij de jong-volwassenen (18 tot 39 jaar), over 8.5% bij de 40 tot 59 jarigen, tot 21.7% van de 60-plussers. Op zeer hoge leeftijd (90+) neemt het gebruik terug af.

[5] Algemene Gezondheidsvragenlijst: een vragenlijst die kan gebruikt worden als instrument voor screening van psychische casussen of om de graad van psychische dysfunctie te onderzoeken. De vragenlijst kan ingedeeld worden in vier dimensies: somatische symptomen; angst, stress en slapeloosheid; depressie; sociaal functioneren.

- Méér vrouwen dan mannen zijn gebruiker met een verhouding van ruim 2 tegen 1. Dit verschil is terug te vinden voor alle leeftijdscategorieën behalve de leeftijdsgroep 18-39 jaar en de 80-plussers, waarin beide seksen gelijk vertegenwoordigd zijn.
- Dertig procent van de gebruikers waren weduwe of weduwnaar, in vergelijking met 6% van de niet-gebruikers. Meer gebruikers dan niet-gebruikers woonden alleen.
- 62% van de gebruikers was gepensioneerd in vergelijking met 20% van de niet-gebruikers, en er waren meer huisvrouwen, werklozen en arbeidsongeschikten in de eerste groep dan in de tweede.
- Meer dan de helft van de gebruikers had te hoogste een diploma lager onderwijs (56%) t.o.v. 27% van alle niet-gebruikers.
- Er waren geen verschillen tussen stedelijk gebied en het platteland op het vlak van gebruik.
- Gebruikers hadden meer lichamelijke klachten dan niet-gebruikers en rapporteerden meer psychologisch dysfunctioneren.
- Gebruik van andere medicatie kwam meer voor bij gebruikers dan bij niet-gebruikers. 22% combineerde het gebruik van benzodiazepines met andere psychofarmaca, meestal antidepressiva (9%) of neuroleptica (7%)

Multivariaat analyse:*

Elk hoger vermeld enkelvoudig verband moet mogelijks gerelativeerd worden wanneer de invloed van andere factoren in rekening gebracht wordt. Zo'n controle voor de onderlinge invloeden kan uitgevoerd worden aan de hand van een logistische regressie analyse. Uit de logistische regressie bleek dat de kans op chronisch continu gebruik toenam met het ervaren van meer lichamelijke klachten, hogere leeftijd, het gebruik van andere medicatie, het ervaren van meer psychologisch dysfunctioneren, en het niet opgenomen zijn in het arbeidscircuit (huisvrouw/man, arbeidsongeschikten, werklozen en gepensioneerden). Het geslacht, de burgerlijke status, het aantal personen met wie men samenwoont, en opleidingsniveau waren niet langer predictoren van chronisch continu gebruik. Er was geen informatie beschikbaar over de medische toestand van de gebruikers, welke mogelijks meer zicht zou geven op de gevonden relatie tussen het langdurig gebruik en de zelfgerapporteerde gezondheid.

1.3.2. Profiel van de gebruiker volgens de follow-up enquête in 1991:

In deze follow-up enquête werd verder ingegaan op het profiel van de chronisch continue gebruiker en werden een aantal thema's meer in detail bevraagd. Hieronder volgt een opsomming van de belangrijkste bevindingen.

- *Kennis over benzodiazepines:* Personen die langdurig en regelmatig een benzodiazepine gebruiken, weten niet méér over hun geneesmiddel dan de niet-gebruikers. De kennis beperkt zich in hoofdzaak tot de problematiek van de verslaving, waarvan 76% op de hoogte is. Begrippen zoals gewenning, ontwenningsverschijnselen en bijwerkingen zijn slechts door een minderheid gekend, zowel bij de chronisch continue gebruikers als bij de niet-gebruikers. Enkele gebruikers hebben ook foutieve kennis, bijv. dat benzodiazepines rechtstreeks op het hart inwerken.

- *Gebruik van andere genotsmiddelen:* Personen die chronisch continu benzodiazepines nemen, roken niet méér en drinken niet méér koffie dan niet-gebruikers. Ze rapporteren integendeel een lagere alcoholconsumptie dan niet-gebruikers, die vanwege de matching niet kan verklaard worden vanuit

verschillen in leeftijd of geslacht. Bijna 48% beweert zelden of nooit alcohol te drinken en 81% beweert niet-roker te zijn.

- *Gepercipieerde gezondheidstoestand:* Chronisch continue gebruikers rapporteren méér lichamelijke klachten volgens de PILL[6] en méér psychisch dysfunctioneren volgens de AGV dan niet-gebruikers.

- *Gebruik van andere medicatie:* Chronisch continue gebruikers nemen meer andere medicatie op voorschrift dan niet-gebruikers, zowel psychofarmaca als andere groepen van geneesmiddelen. Bovendien gebruiken zij ook méér medicatie zonder voorschrift, en dit is meest uitgesproken voor middelen bij maagstoornissen en middelen bij obstipatie.

- *Gezondheidsbeleving en sociale steun:* Chronisch continue gebruikers leggen de controle over ziekte en gezondheid vaker buiten zichzelf dan niet-gebruikers. Ze ervaren ook minder sociale ondersteuning, en deze hangt niet samen met structurele aspecten zoals de samenlevingsvorm of het aantal personen met wie men samenwoont.

Multivariaatanalyse:
Met alle variabelen die geassocieerd waren aan het chronisch continu gebruik van benzodiazepines werd vervolgens een multivariaatanalyse uitgevoerd. Hieruit bleek dat de kans op chronisch continu gebruik toeneemt met een toenemend aantal (zelfgerapporteerde) lichamelijke klachten, het gebruik van meer geneesmiddelen zonder voorschrift, de mate waarin men de controle over ziekte buiten zichzelf legt, en toenemend psychisch dysfunctioneren.

Uit de resultaten van de multivariaatanalyse worden een aantal vooropgestelde hypothesen bevestigd:

- Gebruikers nemen meer geneesmiddelen in zonder voorschrift, vertonen met andere woorden een sterker gemedicaliseerd coping-gedrag t.a.v. klachten en symptomen. Dit is niet te verklaren vanuit het feit dat zij ook meer klachten ondervinden.

- Langdurig gebruik van benzodiazepines hangt samen met het gevoel minder controle te hebben over de eigen gezondheidstoestand.

Twee andere hypothesen werden echter niet bevestigd:

- Het ervaren van minder sociale ondersteuning draagt niet bij tot het verklaren van het gebruik van benzodiazepines.
- Langdurig gebruik kadert niet in een algemene neiging om middelen die potentieel verslavend zijn te gebruiken. Wat alcohol betreft, wordt zelfs een tendens vastgesteld tot een lager verbruik bij een langdurige inname.

De vaststellingen i.v.m. de waarneming van meer lichamelijke klachten en het psychisch dysfunctioneren doen vermoeden dat de langdurige gebruiker van benzodiazepines meer aandacht heeft voor signalen vanuit zijn lichaam. De bevinding dat het medicatiegebruik op voorschrift het gebruik van benzodiazepines niet kan verklaren ondersteunt de hypothese dat niet de objectieve gezondheidstoestand maar de subjectieve gezondheidsbeleving de gebruiker van de niet-gebruiker onderscheidt. Voorzichtigheid is echter

[6] Pennebaker Inventory of Limbic Languidness: deze geeft een beeld van de mate waarin een individu bij zichzelf lichamelijke klachten percipieert.

geboden, gezien de gebruikte medicatie op voorschrift slechts een benadering is van de objectieve gezondheidstoestand.

1.3.3. Opvattingen van de gebruiker volgens de follow-up enquête van 1991:

In de follow-up enquête werden de chronisch continue gebruikers van benzodiazepines uitvoerig bevraagd over hun benzodiazepinegebruik en de klachten die ermee samenhangen. Hieruit werden de volgende vaststellingen gedaan:

- *Ziektetheorie m.b.t. de klachten die aanleiding geven tot het gebruik van benzodiazepines:*
  Slaapstoornissen vormden de belangrijkste aanleiding tot het gebruik: (63%), gevolgd door de categorie 'zenuwen' (26.5%). De duur van deze klachten bedroeg gemiddeld 11.4 jaar. De verklaring voor de klacht was bij één op vier gebruikers het overlijden van een familielid, bij 40 procent lagen sociale problemen aan de basis. Eén op drie gebruikers was van mening dat niemand iets aan zijn klacht kon veranderen.

- *Gebruik van benzodiazepines als manier om om te gaan met de klacht:*
  In bijna de helft van de gevallen is het momenteel gebruikte benzodiazepine het eerste en enige dat tot nu toe gebruikt werd (46%). De overige personen hebben ook al een andere benzodiazepine gebruikt.
  De meeste gebruikers (89.5%) nemen dagelijks een benzodiazepine. Daarnaast gebruikt een kleine groep (17%) nog een tweede benzodiazepine, meestal dagelijks (81%).
  De grote meerderheid (86%) is gewoontegebruiker, d.w.z. neemt zijn benzodiazepine in zonder rekening te houden met het optreden van de klacht. Vijf procent neemt een benzodiazepine anticiperend op de klacht, en 9% neemt zijn medicatie pas in als de klacht opduikt.
  Eén op vier gebruikers beweert nooit iets anders ondernomen te hebben om de klacht aan te pakken buiten het innemen van benzodiazepines. De gebruikers die wel iets ondernomen hadden, vernoemden het meest één of andere vorm van zelftherapie (40%; bv. sport, yoga, vermijden van het probleem). Het raadplegen van een hulpverlener naast de voorschrijver werd minst vermeld (10%) .
  65% van de gebruikers heeft nog nooit de inname gestopt, en wanneer dit wel gebeurd is betreft het gewoonlijk geen recente onderneming. Indien een stoppoging ondernomen werd, gebeurde deze meestal op eigen initiatief en werd plotseling gestopt. Reden van herval was vooral het weerkeren van de klacht waarvoor het middel genomen werd.

- *Opvattingen en verwachtingen t.a.v. het gebruik:*
  De gebruikers oordelen overwegend positief over het gebruik van benzodiazepines: bijna 90 procent gelooft in de werkzaamheid, 60 procent vindt de inname een absolute noodzaak, en ruim 60 procent is redelijk tot zeer tevreden. De tevredenheid hangt samen met de kennis over benzodiazepines: hoe meer kennis hoe minder tevreden, en hoe vlugger men bereid is te stoppen of verminderen.
  Van de gebruikers die specifieke verwachtingen hebben over het toekomstig verloop van de medicatie, hebben de meeste het idee dat zij deze middelen voor de rest van hun leven zullen moeten innemen.

Uit het bevolkingsonderzoek in de provincie Oost-Vlaanderen blijkt dat 18.8% van de volwassenen benzodiazepines neemt op het moment van de bevraging. Bijna 1 op 10 volwassenen neemt langdurig en (bijna) dagelijks benzodiazepines. Men kan dit beschouwen als problematisch gebruik, gezien uit wetenschappelijk onderzoek (zie deel 1) gebleken is dat het effect verdwijnt na enkele weken en langdurig gebruik van benzodiazepines risico's op gewenning en afhankelijkheid inhoudt. In de meeste gevallen is het gebruik dagelijks van bij de start. De meest genoemde klacht waarvoor benzodiazepines genomen worden is slapeloosheid. In één op vier gevallen wordt het overlijden van een familielid aangehaald als verklaring voor de klacht die aanleiding geeft tot het langdurig gebruik.

De vaststelling dat vooral ouderen langdurig benzodiazepines gebruiken, vormt een tegenstelling met de farmacologische en wetenschappelijke gegevens over de risico's van gebruik in deze leeftijdsgroep. Ouderen zijn immers omwille van farmacokinetische veranderingen en het frequent voorkomen van comorbiditeit en comedicatie een extra kwetsbare bevolkingsgroep, met een verhoogd risico op bijwerkingen en interacties.
Meer dan twee keer zoveel vrouwen als mannen gebruiken benzodiazepines. Het geslacht is echter geen voorspellende factor voor het gebruik wanneer andere sociografische factoren en gezondheidsgegevens in rekening genomen worden. Factoren die het langdurig dagelijks gebruik wel voorspellen, zijn het ervaren van meer lichamelijke klachten, meer psychisch dysfunctioneren, een hogere leeftijd, het niet opgenomen zijn in het arbeidscircuit, en het gebruik van andere medicatie.

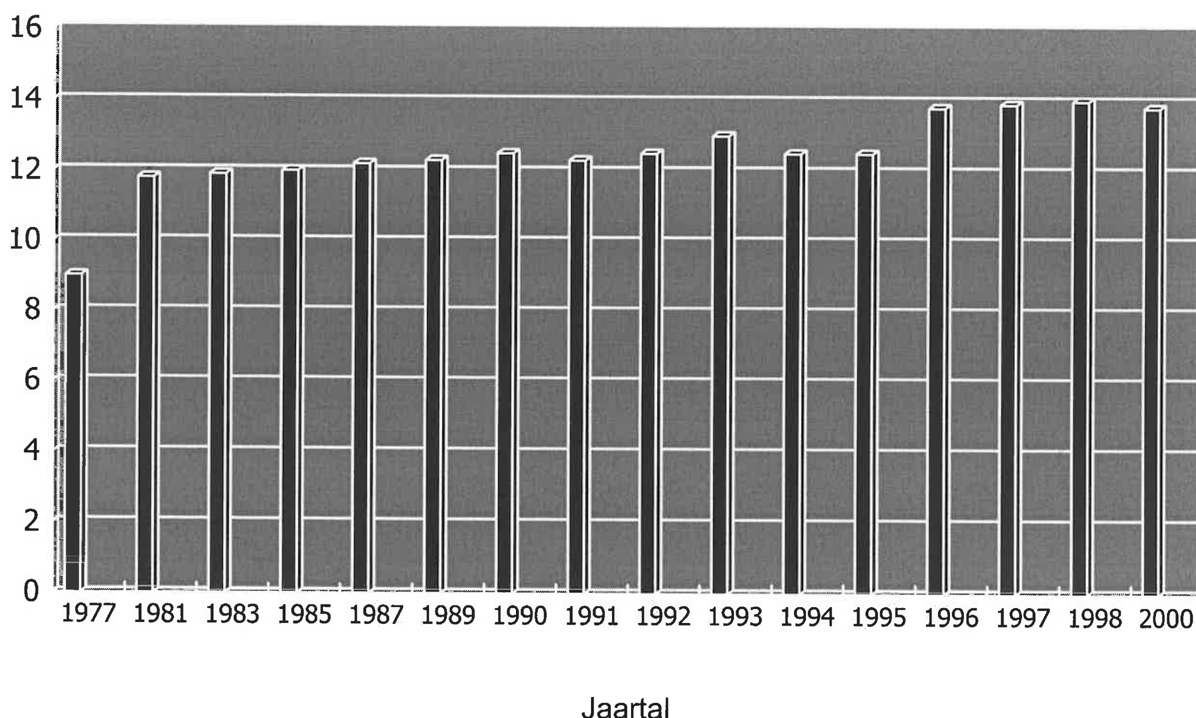
Uit een follow-up enquête na het bevolkingsonderzoek in Oost-Vlaanderen bij de groep van de langdurig dagelijkse gebruikers en een qua geslacht en leeftijd vergelijkbare groep niet-gebruikers, kan afgeleid worden dat gebruikers t.o.v. niet-gebruikers:

- niet méér kennis hebben over benzodiazepines;
- een lagere alcoholconsumptie rapporteren;
- meer lichamelijke en psychische problemen ervaren;
- meer andere medicatie, zowel met als zonder voorschrift, innemen;
- de controle over ziekte en gezondheid vaker buiten zichzelf leggen en minder sociale ondersteuning ervaren;

Onafhankelijke voorspellende factoren voor langdurig gebruik zijn: meer lichamelijke klachten, meer inname van geneesmiddelen zonder voorschrift, de mate waarin men de controle over ziekte buiten zichzelf legt, en meer psychisch dysfunctioneren. Deze vaststellingen doen vermoeden dat langdurige gebruikers van benzodiazepines een andere gezondheidsbeleving hebben dan niet-gebruikers.

Bij de meeste gebruikers heerst een positieve ingesteldheid en weinig veranderingsgerichtheid tegenover de inname.

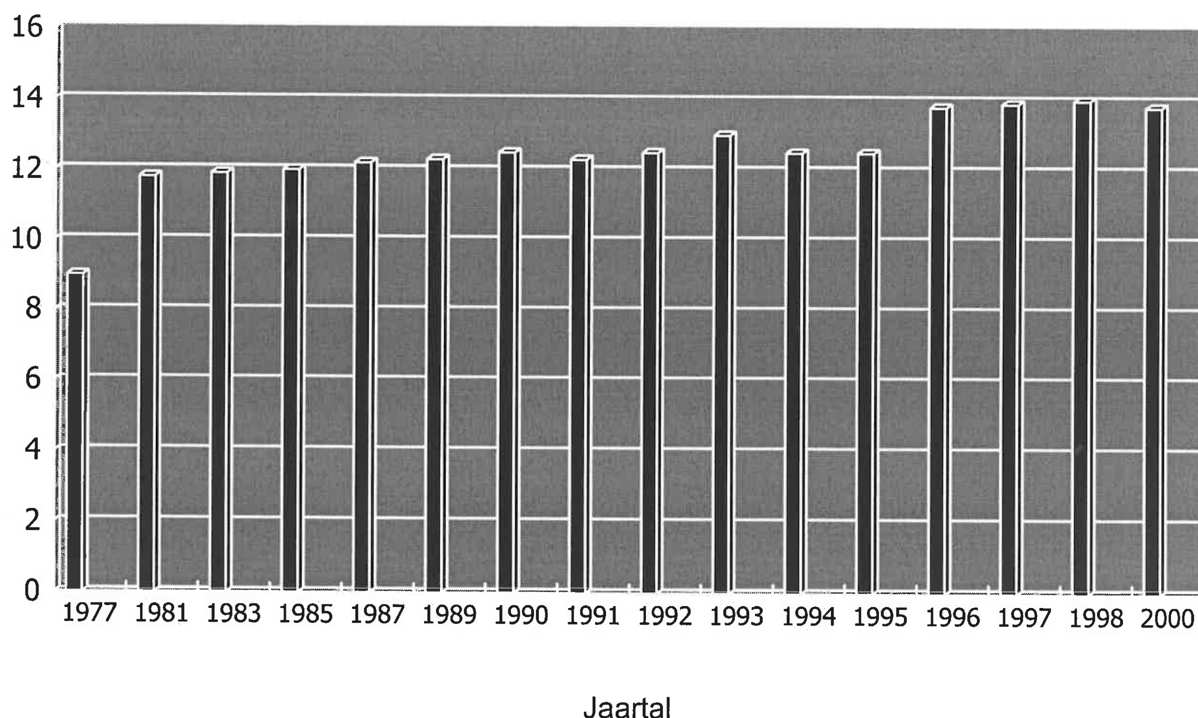
1.4. **Verkoopscijfers:** evolutie aantal verkochte verpakkingen benzodiazepines in België (1997 tot 2000)



Vergelijking België met andere landen:
Aantal DDD (1992) voor hypnotica en sedativa (ATC klasse NO_5B): België, Frankrijk, Duitsland, UK en Italië. De benzodiazepines verkocht als anxiolytica zijn hier dus niet inbegrepen.

ATC	Geneesmiddelengroep	België	Frankrijk	Duitsland	Verenigd Koninkrijk	Italië
NO_5B	Hypnotica en sedativa	68,01	49,2	17,43	22,31	19,68

1.4. Verkoopscijfers: evolutie aantal verkochte verpakkingen benzodiazepines in België (1997 tot 2000)



Vergelijking België met andere landen:
Aantal DDD (1992) voor hypnotica en sedativa (ATC klasse NO_5B): België, Frankrijk, Duitsland, UK en Italië. De benzodiazepines verkocht als anxiolytica zijjn hier dus niet inbegrepen.

ATC	Geneesmiddelengroep	België	Frankrijk	Duitsland	Verenigd Koninkrijk	Italië
NO_5B	Hypnotica en sedativa	68,01	49,2	17,43	22,31	19,68

Hoofdstuk 2. Internationale gegevens

2.1. Gebruikscijfers

De recentste publicatie over de vergelijking tussen landen onderling m.b.t. het gebruik van benzodiazepines dateert van 1984 *(Balter)*. Hieruit bleek dat België vrij hoog scoort, met een prevalentie van 17.6% gebruikers bij volwassenen vanaf 18 jaar. Verder bleek België het enige land waar de prevalentie van chronisch gebruik gedurende minimaal een jaar de prevalentie van het korte-termijn gebruik (minder dan een maand) ruimschoots overschreed.

Gegevens per land afzonderlijk:

Nederland:

- Het aantal gebruikers van benzodiazepines in Nederland in 1998 werd geschat op bijna 1.9 miljoen, wat overeenkomt met een jaarprevalentie van 12.2%. Ruim een derde hiervan (jaarprevalentie 4.1-5.3%) betrof een langdurige gebruiker met op jaarbasis gemiddeld 13 benzodiazepinevoorschriften. Als rekening wordt gehouden met de bevolkingsaangroei en de vergrijzing, is er in de periode 1993-1998 geen belangrijke wijziging in het gebruik van benzodiazepines opgetreden *(Gorgels 2001)*.

- Van 1995 tot 1999 werd een studie uitgevoerd naar het gebruik van psychotrope medicatie bij kinderen in het noorden van Nederland a.h.v. elektronische verkoopsgegevens in de apotheek *(Schirm 2001)*. Hieruit bleek een prevalentie van 6.9 op 1000 voor hypnotica/anxiolytica (ATC klasse N05B en C) in 1999, met een significante toename in vergelijking met 1995 (prevalentie van 5.4 op 1000). De incidentie nam toe van 4.6 in 1995 tot 5.1 in 1999, maar deze stijging was niet statistisch significant. In de grote meerderheid van de gevallen werden hypnotica/anxiolytica niet gecombineerd met andere psychotrope medicatie (93.4%).

- A.h.v. gegevens van één apotheek, die medicatie leverde voor een ganse regio in het Noord-Westen van Nederland met ca. 13500 inwoners, konden van Hulten et al *(1998)* patronen van benzodiazepinegebruik over een periode van 10 jaar (1983-1992) opvolgen.
  In het algemeen werd twee keer zoveel gebruik van benzodiazepines vastgesteld bij vrouwen als bij mannen wat betreft de prevalentie, het volume van gebruik, het aantal voorschriften op jaarbasis, en het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag. Over het algemeen kregen vrouwen 10 tot 20% méér voorschriften per gebruiker per jaar dan mannen. Vrouwen kregen echter niet meer DDD's per voorschrift dan mannen. Dit geslachtsverschil verdween in de hoogste leeftijdscategorieën.
  De prevalentie van gebruik vertoonde een dalende trend over de opvolgingsperiode. Twaalf (1983) tot tien procent van de inwoners kreeg tenminste één voorschrift voor benzodiazepines op een jaar tijd. Ongeveer één op drie gebruikers was ofwel een incidentele gebruiker, ofwel een regelmatige, ofwel een langdurige gebruiker. Incidentele gebruikers kregen ongeveer 2 weken per jaar benzodiazepines voorgeschreven, regelmatige gebruikers ongeveer 12 weken per jaar, en langdurige gebruikers het hele jaar door vrijwel continu. Bij de incidentele gebruikers werd een sterke vermindering in het aantal DDD's per voorschrift vastgesteld. Deze trend was minder uitgesproken bij regelmatige gebruikers en zo goed als afwezig bij

langdurig gebruik. Het jaarlijks aandeel van de langwerkende hypnotica flurazepam en flunitrazepam, en het anxiolyticum lorazepam toonde een daling over de tijd, terwijl het gebruik van het kortwerkende temazepam toename tijdens de studieperiode. leeftijdscategorieën.

Frankrijk

- In een enquête bij ca. 1800 gezinnen in een stad aan de rand van Parijs in 1987-88 werd gepeild naar het gebruik van psychofarmaca bij volwassenen. In 90% van de gevallen van psychofarmaca-gebruik werden benzodiazepines genomen. De prevalentie van benzodiazepinegebruik in de week voorafgaand aan de enquête bedroeg 4.4% bij de mannen en 8.9% van de vrouwen. De volwassenenpopulatie van deze stad was jong (gemiddelde leeftijd van 36 jaar) en slechts 3.4% was ouder dan 60. De verhouding werkende/ niet werkende vrouwen lag hoog in vergelijking met nationale gegevens *(Pariente 1992)*.

- In een andere studie werd een cohorte van 2792 niet-opgenomen 65-plussers uit het departement Gironde in het zuidwesten van Frankrijk gedurende 5 jaar opgevolgd voor het gebruik van benzodiazepines *(Fourrier 2001)*. Bij de aanvangsmeting nam 31.9% van alle ouderen benzodiazepines, na 1 jaar bedroeg het percentage 31.6%, na 3 jaar 33.1%, en na 5 jaar 33.5%, m.a.w. de prevalentie bleef vrijwel ongewijzigd. De meerderheid (86%) nam één benzodiazepine. Vijf producten namen bijna 2 derde van alle gebruik voor hun rekening.
  Bij de aanvankelijke niet-gebruikers was de incidentie van gebruik in de opvolgingsperiode 5.37 per 100 patiëntjaren.

- Een studie in een universitair ziekenhuis in Bersançon werd het gebruik van benzodiazepines onderzocht over de zes verschillende afdelingen die het meest deze medicatie voorschreven; m.n. psychiatrie, neurologie, radiotherapie, gastroenterologie, post-chirurgie, hematologie *(Vandel 2001)*. In deze afdelingen nam 48% van de 227 gehospitaliseerde patiënten benzodiazepines. In 80% van de gevallen vroeg de patiënt zelf achter een voorschrift. Van de 110 patiënten die benzodiazepines namen op de dag van de studie hadden 74 reeds regelmatig dergelijke medicatie gebruikt in de jaren voorafgaand aan de ziekenhuisopname, hoofdzakelijk vrouwen en ouderen. Uiteindelijk bleek de hospitalisatie bij 16% van de patiënten een mogelijke aanleiding tot gebruik.

Ierland

- In een studie bij 1700 niet-geïnstitutionaliseerde patiënten vanaf 65 jaar in Dublin die gerecruteerd werden via 5 huisartspraktijken, werd de inname van psychofarmaca onderzocht a.h.v. thuisinterviews *(Kirby 1999)*. De gegevens werden verzameld van 1993 tot 1997. Naast een navraag van de actueel gebruikte medicatie werd ook een gevalideerde vragenlijst afgenomen over het mentaal dysfunctioneren. Van de bevraagden nam 21.9% psychofarmaca, in hoofdzaak benzodiazepines (17.3% van de bevraagden). Er was geen informatie over de frequentie of duur van het gebruik, wel werd een onderscheid gemaakt tussen lang- en kortwerkende benzodiazepines. Ruim de helft van de gebruikers (51.5%) nam een langwerkend benzodiazepine in. Verder bleek 17.6% ook nog andere psychofarmaca te nemen, ongeveer even vaak een ander benzodiazepine als een geneesmiddel uit een andere medicatiegroep. Voor de gebruikers van een langwerkend benzodiazepine bleek dergelijke combinatie bij 1 op 4 personen voor

te komen. Vrouwen hadden 2 keer zoveel kans om gebruiker te zijn dan mannen, en dit verschil werd teruggevonden in alle leeftijdsgroepen. Bij de personen met een mentale stoornis waren significant meer gebruikers van benzodiazepines in het algemeen en langwerkende producten in het bijzonder dan bij personen zonder mentale stoornis.

Italië

- De studie van Magrini et al *(1996)* vond plaats vanuit 62 huisartsenpraktijken die vrijwillig meewerkten aan het onderzoek en hoofdzakelijk in het noorden van Italië gevestigd waren. In de periode november 1992-februari 1993 werd een vragenlijst verdeeld bij een random steekproef van 3100 volwassen patiënten uit deze huisartspraktijken. De prevalentie van benzodiazepinegebruik in de voorbije week bedroeg 8.6%, 11.8% bij de vrouwen en 5% bij de mannen. Het gebruik nam sterk toe met de leeftijd, zowel bij mannen als bij vrouwen. Het hoogste prevalentiecijfer werd gevonden voor vrouwen tussen 70 en 79 jaar (32%) en bij mannen in de leeftijdscategorieën 60-69 jaar en 80-plus (bijna 12%). Bijna 57% van alle gebruikers rapporteerde een dagelijks gebruik sedert meer dan 6 maanden. Van deze chronische gebruikers rapporteerde 70% steeds dezelfde dosis genomen te hebben, 18% zou de dosis verminderd hebben, 10% zou de dosis vermeerderd hebben, en 2% gaf geen informatie. Van de korte-termijn gebruikers nam 60.6% minder dan 0.5 DDD/d, 15.4% tussen 0.5 en 1 DDD, 3.8% tussen 1 en 1.5 DDD, 1.9% tussen 1.5 en 2 DDD, 4.8% meer dan 2 DDD, en 13.5% gaf geen informatie. Bij de chronische gebruikers waren de cijfers resp. 51.5%, 25%, 6.6%, 6.6%, 5.1%, en 5.1%.

- Over een periode van 3 jaar werden gegevens verzameld bij 2322 patiënten van 67 ambulante psychiatrische diensten in Italië *(Italian Collaborative Study Group on the outcome of severe mental disorders 1999)*, teneinde zicht te krijgen op het gebruik van psychofarmaca bij personen met ernstige mentale stoornissen (schizofrenie, paranoia, reactieve psychose, affectieve psychose en persoonlijkheidsstoornis). De helft van alle patiënten kreeg benzodiazepines voorgeschreven, en er was geen substantiële wijziging hierin over de opvolgingsperiode van vier jaar. Het gelijktijdig gebruik van twee benzodiazepines met hetzelfde halfleven, wat als een irrationeel voorschrijfpatroon werd bestempeld door de auteurs, kwam voor bij 4.9% van de patiënten in 1994, bij 3.4% in 1995, bij 1.9% in 1996, en bij 3% in 1997.

Verenigde Staten

- In een follow-up onderzoek bij een representatieve cohorte van 2812 niet-geïnstitutionaliseerde ouderen van 65 jaar of ouder uit New Haven, Connecticut, werd het gebruik van psychofarmaca geregistreerd in een interview op drie tijdstippen: 1982, 1985 en 1988 *(Dealberto 1997)*. De prevalentie van het gebruik van benzodiazepines in de twee weken voorafgaand aan het interview bedroeg 6.25% in 1982, 5.96% in 1985, en 6.06% in 1988, m.a.w. een vrij stabiel patroon. Binnen de groep van de benzodiazepines nam het aandeel van de langwerkende producten af over de tijd: ze vertegenwoordigden bijna de volledige groep van benzodiazepines in 1982, namen 68% van de gebruikte producten voor hun rekening in 1985, en daalden tot 44% in 1988.

- Een publicatie over ongewenst voorschrijven van geneesmiddelen bij 2193 patiënten boven de 60 jaar uit Miami die thuis verzorgd werden, gaf informatie over de medicatie die gedurende 1 maand afgeleverd werd in deze groep van ouderen *(Golden 1999)*. Gegevens over het aantal medicamenten, het soort medicatie, leeftijd en geslacht werden verzameld. Uit dit onderzoek bleek dat 41.6% van alle deelnemers benzodiazepines afgehaald hadden in de apotheek. Bij 13% van de ouderen kwam ongeschikt voorschrijven van benzodiazepines voor. Van de 852 voorschriften voor kortwerkende of halflang werkende benzodiazepines lagen er 219 boven de aanbevolen dosis, en van de 125 ouderen die zolpidem voorgeschreven kregen, waren er 75 met een dosis boven de 5mg. Verder werd bij 7.6% van de totale onderzoeksgroep tegelijkertijd meer dan één benzodiazepine voorgeschreven.

- In het kader van de Cardiovascular Health Study bij 5181 niet-geïnstitutionaliseerde volwassenen van 65 jaar en ouder in vier Amerikaanse staten, werden via een interview gegevens verzameld over het medicatiegebruik in de twee voorbije weken *(Gleason 1998)*. Van alle deelnemers nam 9.9% tenminste één benzodiazepine, hoofdzakelijk anxiolytica (73%). Benzodiazepines werden meestal voorgeschreven op een "indien nodig" basis, en in 36.5% van de regelmatige voorschriften werd het product minder vaak genomen dan voorgeschreven. Een klein aantal gebruikers (4.5%) gebruikte meerdere benzodiazepines tegelijk.

2.2. Determinanten van het gebruik

2.2.1. Sociodemografische en gezondheidsgegevens

- Uit de internationale literatuur blijkt telkens weer dat twee keer meer vrouwen dan mannen benzodiazepines gebruiken en dat het gebruik toeneemt met de leeftijd *(Habraken 1995)*.

- Wat betreft de relatie tussen het gebruik en het opleidingsniveau zijn de studieresultaten tegenstrijdig. Sommie studies stelden een hogere prevalentie vast bij mensen met een hoger opleidingsniveau, terwijl andere een negatieve associatie tussen gebruik en opleidingsniveau vaststelden.

- Een aantal studies stelden vast dat gebruikers meer fysiek en psychologisch dysfunctioneren ervaarden dan niet-gebruikers.

- In tegenstelling tot het onderzoek van Projekt Farmaka, bleef in de buitenlandse literatuur een associatie bestaan tussen geslacht en langdurig gebruik van benzodiazepines na correctie voor andere sociodemografische gegevens *(Haafkens 1992, Pakesch 1993)*.

- Aanvullende gegevens per land uit de recentere literatuur:

  Nederland
  van Hulten et al *(2000)* onderzochten a.h.v. vragenlijsten 360 inwoners van een Nederlandse gemeente die een voorschrift voor benzodiazepines afleverden in de apotheek. Bij de gebruikers waren vier subcategorieën te onderscheiden op het vlak van gezondheid: gebruikers die geen zwakke gezondheid hadden (30%), gebruikers die alleen een lichamelijk zwakke

gezondheid hadden (31%), gebruikers die alleen een psychisch zwakke gezondheid hadden (18%), en gebruikers die zowel een lichamelijk als psychisch zwakke gezondheid hadden (22%). In een multivariaatanalyse werd nagegaan of bij de laatste drie subgroepen een ander profiel terug te vinden was in vergelijking met de gezonde gebruikers. De groep gebruikers met een zwakke lichamelijke gezondheid bleek vaker benzodiazepines te nemen voor spierrelaxatie of als slaapmiddel, had vaker een voorgeschiedenis van analgetica en antidepressiva gebruik, een hoog aantal voorschriften in het jaar voorafgaand aan de studie, en een hoge score op een vragenlijst over chronische ziekte. De groep met een zwakke psychische gezondheid had een lage score voor zelfefficaciteit en consulteerde vaker een hulpverlener uit de geestelijke gezondheidszorg. De groep die zowel psychisch als lichamelijk zwak scoorden waren vaker weduwe of weduwnaar, hadden een lagere score voor zelfefficaciteit, een hogere score op de vragenlijst over chronische ziekte, vaker gebruik van benzodiazepines tussen 31 en 180 dagen in het jaar voorafgaand aan de studie, vaker gebruik dat boven de voorgeschreven dosering lag, en vaker depressie als indicatie voor het gebruik. Geslacht en leeftijd waren geen verklarende factor in deze types van gebruik.
De auteurs besloten dat twee groepen verder kritisch moeten onderzocht worden: een groep van schijnbaar gezonde gebruikers met langdurig gebruik van benzodiazepines, en een broze groep met gestoord lichamelijk en psychisch functioneren en een hoger gebruik dan voorgeschreven. Bij de behandeling kan rekening gehouden worden met de specifieke noden van elke groep.

Frankrijk

- A.h.v. gegevens uit de gezinsenquête van Pariente et al *(1993)* in een buurtstad van Parijs werd gezocht naar predictoren van gebruik van psychofarmaca, en van benzodiazepines in het bijzonder. Een afzonderlijke multivariaatanalyse bij vrouwen resulteerde in de volgende predictoren van benzodiazepinegebruik in de voorbije week: het algemeen welzijn, leeftijd, en een voorgeschiedenis van angststoornissen en *major depression*. Voor de mannen waren enkel de gegevens m.b.t. psychofarmaca in het algemeen vermeld: enkel het algemeen welzijn was een significante voorspellende factor voor het gebruik.

- In de cohortstudie van Fourrier et al *(2001)* werden de volgende enkelvoudige verbanden gerapporteerd: personen die in de laatste twee weken benzodiazepines genomen hadden, waren vaker vrouwen, hadden een lager opleidingsniveau, waren vaker weduwe of weduwnaar, rapporteerden minder dagelijkse wijnconsumptie, waren vaker niet-rokers, en hadden minder activiteiten dan niet-gebruikers. Gebruikers rapporteren ook vaker vroegere psychiatrische ziektes en een groter aantal andere ziektes, gebruikten meer andere geneesmiddelen, zowel psychotrope als niet-psychotrope, hadden vaker beperkingen in hun dagelijkse activiteiten, cognitieve problemen, en depressieve symptomen. Ze waren minder tevreden met hun leven en vonden vaker dat ze een slechte gezondheid hadden. In een multivariaatanalyse bleef een associatie overeind tussen benzodiazepinegebruik en het vrouwelijk geslacht, vroegere psychiatrische ziekte, gelijktijdig gebruik van antidepressiva, depressieve symptomen, tenminste 3 chronische aandoeningen, gebruik van tenminste 3 niet-psychotrope geneesmiddelen, en een lage zelfingeschatte gezondheid.
Uit een analyse naar predictoren van nieuw benzodiazepinegebruik bij personen die bij de aanvang niet-gebruikers waren, bleek dat het meer

voorkwam bij vrouwen dan bij mannen. Met de multivariaatanalyse, waarin dezelfde variabelen opgenomen werden als in de analyse van benzodiazepinegebruik bij de aanvang van de studie, werden de volgende factoren behouden: voorafgaande psychiatrische ziekte, lage levenssatisfactie en tenminste 3 andere aandoeningen aanwezig. Niet-gebruikers die een middelmatige wijnconsumptie rapporteerden bij de studieaanvang, meldden minder vaak benzodiazepinegebruik bij de opvolging. De invloed van geslacht was niet meer significant na controle voor andere variabelen. Een analyse met enkel de personen die geen dementie, depressieve symptomen, of psychiatrische stoornis hadden en geen andere psychotrope geneesmiddelen gebruikten, toonde aan dat een slechte gezondheid en lage levenssatisfactie ook in deze groep een belangrijke voorspellende waarde hadden voor het starten met benzodiazepines in de periode van opvolging. Het negatieve verband met wijnconsumptie werd eveneens teruggevonden in deze groep.

Italië

- In de studie van Magrini et al *(1996)* in 62 huisartspraktijken werd het meeste gebruik (zowel in de laatste week als chronisch gebruik) gevonden bij weduwen of weduwnaars, een laag opleidingsniveau, werkloosheid en gepensioneerden zowel bij mannen als bij vrouwen. Bij vrouwen werd eveneens een hogere prevalentie gevonden in de groep van huisvrouwen en bij vrouwen met een zaak. Een multivariaat analyse vond de volgende predictoren van zowel gebruik in het algemeen als chronisch gebruik: vrouwelijk geslacht, oudere leeftijd, en werkloosheid. Bij chronisch gebruik was de relatie met de leeftijd nog sterker dan bij gebruik in het algemeen. In deze studie werden geen gezondheidsgegevens opgenomen.

Verenigde Staten

- De studie van Gleason et al *(1998)* bij niet-geïnstitutionaliseerde ouderen in vier Amerikaanse staten keek ook naar determinanten van benzodiazepinegebruik. Volgende variabelen waren gerelateerd aan gebruik in de voorbije twee weken: een hogere prevalentie van coronaire hartziekte, congestief hartfalen, renale aandoening, zelfgerapporteerde diagnose van een nerveuze of emotionele stoornis, hogere prevalentie van roken en hypertensie, meer comorbiditeit, gebruik van meer andere medicatie, minder alcoholgebruik, meer zelf-gerapporteerd gebruik van 'over-the-counter' slaapmiddelen, zwakkere gezondheid volgens eigen oordeel, en meer problemen met algemene dagelijkse activiteiten.
  Uit de multivariaatanalyse bleken de volgende variabelen significante predictoren van het gebruik: gebruik van "over the counter" slaapmedicatie, een zelfgerapporteerde of door de arts gediagnosticeerde nerveuze of emotionele stoornis, vrouwelijk, blank, inwoner van Forsyth County of Washington County, rapporteren van een slechte gezondheid, en een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte. Uit een vergelijking van anxiolytica- en hypnotica gebruikers bleek dat het gebruik van "over the counter" slaapmedicatie vaker voorkwam bij hypnotica gebruikers, en hypnoticagebruikers waren ook vaker mannen, kregen vaker de instructie om de medicatie op een "indien nodig" basis te nemen, hadden meer problemen met algemene dagelijkse activiteiten, en rapporteerden minder vaak een minder goede of zwakke gezondheid. De auteurs besloten dat het vaak voorkomend gebruik van

"over the counter" slaapmiddelen een verhoogd risico op psychomotorische stoornissen met zich mee kan brengen. Artsen zouden bijgevolg moeten peilen naar het gebruik van dergelijke medicatie wanneer ze benzodiazepines voorschrijven.

Engeland
Een studie in Engeland *(Perera 1987)* trachtte na te gaan of hoge-dosis gebruikers van benzodiazepines te onderscheiden waren van lage-dosis gebruikers a.h.v. een enquête bij gebruikers die verwezen werden door hun huisarts of zichzelf aanmeldden voor psychosociale hulpverlening. Honderd gebruikers werden ingedeeld in de twee groepen en vervolgens werd een multivariaatanalyse gedaan a.h.v. sociodemografische en gezondheidsgegevens. Hieruit bleek dat hoge-dosis gebruikers zich onderscheidden van lage-dosis gebruikers op de volgende punten: een hogere inname van cafeïne, meer mannen, jongere leeftijd, alcoholproblemen in de voorgeschiedenis, werkloosheid, en problemen thuis in de kindertijd. Gebruikers van hoge doses hadden bovendien vaker een hoge score op de categorieën 'psychotisch', 'hysterisch' en 'depressief' volgens de gebruikte meetschalen. De manier waarop de proefpersonen geselecteerd werden stelt echter grenzen aan de generaliseerbaarheid van deze bevindingen.

2.2.2. Opvattingen van de gebruiker

- De vaststelling in het onderzoek van Projekt Farmaka dat chronisch gebruikers van benzodiazepines hun gebruik over het algemeen ervaren als een zinvolle en onvermijdbare handeling waarmee ze voor de rest van hun leven zullen moeten doorgaan, is ook gedaan in buitenlands onderzoek *(Habraken 1994)*. In een interview met 62 regelmatige gebruikers van benzodiazepines uit één huisartspraktijk in Nederland meldden 42 patiënten dat ze zich een leven zonder benzodiazepines niet konden voorstellen en 45 patiënten lieten zich in positieve bewoordingen uit over het gebruik. Een andere in Nederland uitgevoerde enquête bij patiënten die om een herhalingsrecept vroegen, bracht eveneens een overwegend positieve attitude tegenover de medicatie aan het licht. Grootschaliger onderzoek bij 450 gebruikers uit zestien Ierse praktijken leverde soortgelijke bevindingen op: 68% bestempelde het gebruik als zeer nuttig.

- Haafkens *(1997)* heeft met haar kwalitatief onderzoek over langdurig gebruik van benzodiazepines bij 50 Nederlandse vrouwen getracht de problematiek op een andere manier te benaderen dan in de meeste onderzoeken het geval is. Zij trachtte na te gaan in welke sociale patronen de betekenisgeving aan benzodiazepines gegroeid was. Bij de analyse van de gegevens kwam zij tot de conclusie dat de interacties van vrouwen met hun voorschrijvende arts en personen uit hun sociaal netwerk vaak geleid worden door de volgende impliciete regel: zwijg over de problemen die gerelateerd zouden kunnen zijn aan het gebruik van benzodiazepines. De rituele eigenschappen van deze interactiepatronen liggen volgens Haafkens enerzijds in het feit dat ze vaak herhaald worden, anderzijds doordat ze een symbolische bevestiging geven van het voortgezet gebruik, alsof de medicatie nog steeds effectief en veilig is. Haafkens beschrijft vier verschillende patronen die voorafgegaan waren aan het eerste voorschrift, en de ermee gepaard gaande reactie van de vrouwen:

. Vrouwen die nooit eerder slaapmiddelen of tranquillizers genomen hadden en een eerste voorschrift kregen op initiatief van hun huisarts. De vrouwen hadden hierop met een zekere ongerustheid op gereageerd, maar het voorschrift werd aanvaard bij gebrek aan alternatieven.

. Vrouwen zonder voorgeschiedenis van gebruik die het eerste voorschrift kregen op eigen initiatief en hierop reageerden met opluchting. Ze hadden benzodiazepines leren kennen in hun omgeving als nuttige medicatie en stapten erop over nadat zij andere oplossingen hadden proberen vinden voor hun probleem.

. Vrouwen die reeds tranquillizers gebruikt hadden en een eerste voorschrift kregen ter vervanging van oudere tranquillizers of in combinatie met antidepressiva. Deze vrouwen zagen medicatie als een nuttig middel om met hun problemen om te gaan, en werden met het nieuwe voorschrift bevestigd in hun opvatting.

. Vrouwen die reeds tranquillizers namen en een eerste voorschrift kregen op eigen initiatief.

In de eerste zes maanden kwam zelfstandig aanpassen van de dosering vaker voor bij vrouwen die op eigen verzoek een voorschrift hadden gekregen. De volgende zes maanden werden gekenmerkt door de afwezigheid van communicatie over benzodiazepines.

Bij deze studie moet wel de bedenking gemaakt worden dat de bevraagde vrouwen jong zijn en een groot aandeel alleenstaande of gescheiden is.

- In één groepspraktijk gelegen in het zuiden van Engeland werd een kwalitatief onderzoek uitgevoerd bij 11 ouderen die langdurig benzodiazepines gebruikten als hypnoticum *(Barter 1996)*. Er waren aanwijzingen voor tolerantie en een vermoeden dat ontwenningssymptomen het gebruik onderhielden. Geen van de gebruikers had een idee hoe hun arts tegenover het gebruik stond. De gegevens suggereren ook dat tenminste de helft van de bevraagden hun inname wilden stopzetten en dat patiënten behoefte hadden aan informatie en adviezen over hoe te stoppen.

- In een kleinschalig onderzoek bij 100 hoge- en lage-dosis gebruikers in Engeland *(Perera 1987)* werd nagevraagd wat de redenen waren voor het opstarten en voortzetten van het gebruik. De reden om te starten was meestal 'zenuwen' (lage dosis: 30%; hoge dosis: 47%) en op de tweede plaats familiale problemen (lage dosis: 29%; hoge dosis: 33%). Bij lage-dosis gebruikers kwamen slaapstoornissen op de derde plaats (26%) wat niet het geval was voor de hoge-dosis gebruikers (7%). De redenen om het gebruik voort te zetten was vooral het niet kunnen omgaan met stress zonder de medicatie (lage dosis:40%; hoge dosis 60%) en voor de lage dosis gebruikers ook niet kunnen slapen zonder medicatie (23%). In meer dan één op vier gevallen werd de angst voor een ontwenningsreactie opgegeven door beide groepen als reden van het voortzetten van het gebruik. Bij lage-dosis gebruikers werd ook het feit dat het middel voorgeschreven was door de arts in één op vier gevallen opgegeven als reden van voortgezet gebruik (24%)

2.3. Evolutie van het gebruik

- Een follow-up studie in Aarhus, Denemarken, bij 129 huisartspraktijken over een periode van 1 jaar, onderzocht de evolutie van het gebruik van benzodiazepines bij eerste en langdurige gebruikers *(Holm 1990)*. Onder eerste gebruik werd door de huisarts verstaan dat de patiënt niet eerder een voorschrift voor benzodiazepines gekregen had en niet met andere psychofarmaca behandeld werd. Langdurig gebruik werd gedefinieerd als 1 of meer voorschriften van benzodiazepines, één jaar of meer vóór de aanvang van de studie. Stopzetten werd gedefinieerd als het niet voorschrijven van benzodiazepines of andere psychofarmaca in het jaar tussen de twee studie-tijdstippen, of het stopzetten van een voorschrift in de periode tussen de eerste registratie en de periode van follow-up. Van de eerste gebruikers was 55% gestopt na 1 jaar, en van de 45% niet-gestopte personen namen drie op vier nog hetzelfde product. Significant meer oudere mensen namen verder psychofarmaca in het jaar van opvolging. Bij de langdurige gebruikers was 14% gestopt, en van de gebruikers die de inname verder zetten, nam 82% nog hetzelfde product. Bij de gestopte langdurige gebruikers waren meer mannen, meer gebruikers van kalmeermiddelen dan slaapmiddelen, minder alleenwonenden, en minder dagelijkse gebruikers. Ook namen de stoppers significant lagere doses in vergelijking met personen die de inname verder zetten.

- Een studie in Nederland onderzocht opvattingen geassocieerd aan veranderingen in de intentie om benzodiazepines te gebruiken in de zes maanden na het eerste gebruik van benzodiazepines *(van Hulten 2001)*. Eerste gebruikers werden hierbij gedefinieerd als personen die in het voorbije jaar geen benzodiazepines gebruikt hadden. Personen die hun eerste voorschrift afhaalden in een apotheek van een gemeenschap met 13500 inwoners, werden op drie tijdstippen bevraagd: bij de aflevering, twee weken na het eerste voorschrift, en zes maanden na inclusie. In totaal werden 159 personen uitgenodigd om deel te nemen, en 41 personen weigerden (74% respons). Wegens onvolledige follow-up gegevens van 11 personen konden uiteindelijk 107 gebruikers in de analyse opgenomen worden. De meerderheid waren vrouwen (62%) en de gemiddelde leeftijd was 47 jaar. De intentie om benzodiazepines te nemen nam af over de tijd. Bij het eerste voorschrift werd de intentie om benzodiazepines te gebruiken vooral voorspeld door de gepercipieerde norm van de huisarts over het gebruik en de verandering in de gepercipieerde ernst van de ziekte. Deze bevindingen wijzen op het belang van de voorschrijver bij het opstarten van een therapie. Na zes maanden waren de verandering in de ernst van de ziekte en de door de gebruiker gepercipieerde gezondheidsvoordelen van benzodiazepines de belangrijkste determinanten van de verandering in de intentie om benzodiazepines te gebruiken ten opzichte van de meting na 2 weken. Hieruit blijkt het belang van de aanvankelijke opinie van de gebruiker in het verder verloop van het gebruik.

Een probleem bij de vergelijking van gegevens in de internationale literatuur omtrent het gebruik van benzodiazepines, is het hanteren van verschillende definities en indelingen van gebruik, en de verschillende manieren waarop gebruik geregistreerd wordt. In de literatuur wordt de aflevering van voorschriften bovendien soms gelijkgeschakeld met gebruik. Meestal wordt het gebruik gemeten in een afgebakende regio of bij een specifieke doelgroep (bv. niet-geïnstitutionaliseerde ouderen), en nationale gegevens zijn schaars. Een steeds weerkerende bevinding in de literatuur is dat meer vrouwen dan mannen benzodiazepines nemen, en dat het gebruik toeneemt met de leeftijd. Studies die trachten te bepalen welke de determinanten zijn van het gebruik, beperken zich vaak tot een analyse van sociodemografische gegevens. Analyses waarbij rekening gehouden wordt met gezondheidsfactoren tonen een associatie met de zelfgerapporteerde gezondheid.

Onderzoek over de opvattingen en ervaringen van langdurige gebruikers is beperkter van omvang dan sociodemografisch onderzoek. De positieve ingesteldheid van benzodiazepinegebruikers t.a.v. de inname wordt herhaaldelijk teruggevonden, en in prospectief onderzoek is vastgesteld dat de opinie van de gebruiker over zijn middel een belangrijke rol speelt in het verder verloop van het gebruik.

Over het profiel en determinanten van hoge-dosis gebruik is het materiaal zeer beperkt. De enige beschikbare studie gebeurde bij een kleine en niet-representatieve gebruikersgroep.

2.4. Verkoopscijfers

Italië

In de publicatie van Magrini et al *(1996)* werden de verkoopscijfers over heel Italië tussen 1983 en 1991 weergegeven, uitgedrukt als DDD/1000 inwoners/dag. Hieruit bleek een stijging met 20% voor de periode 1983-1988, gevolgd door een stabilisering. De meest duidelijke trend was een hogere voorkeur voor kortwerkende en halflangwerkende benzodiazepines, gedeeltelijk ten koste van producten met een lang halfleven.

Spanje

A.h.v. data over terugbetaalde geneesmiddelen door het NHS (National Health System) in Spanje kon de verkoop van benzodiazepines in de periode 1985-1995 geanalyseerd worden *(Rayón 1997)*. In totaal bedroeg de verkoop van benzodiazepines 19.3 DDD per 1000 inwoners per dag in 1985, met een jaarlijkse toename van 1.6 DDD/1000 inw/d, tot 36.3 DDD/1000 inw/d in 1995. Deze trend werd enkel onderbroken in 1992, het jaar waarin triazolam 0.25mg van de markt gehaald werd. De toename in anxiolytica (ATC code N05B) was merkelijk hoger dan die voor hypnotica (ATC code N05C). Benzodiazepines met een intermediair halfleven kenden de grootste toename, los van de therapeutische klasse.

Vergelijkingen tussen landen onderling

Een internationale vergelijking van de verkoop van benzodiazepines (zolpidem en zopiclon inbegrepen) is terug te vinden in het artikel van Rayón et al *(1997)*. De toename van de verkoop in Spanje heeft de verschillen met andere Europese landen gereduceerd. In 1995 was de verkoop van anxiolytica gelijkaardig aan die van Ijsland (22.4DDD/1000 inw/d) en Finland (27.4DDD/100 inw/d), en hoger dan de verkoop in Noorwegen (18.3 DDD/1000 inw/d) en Zweden (15.0DDD/1000 inw/d). Er waren nog wel verschillen voor de groep van de hypnotica. Uit de grafiek bleek dat Spanje in 1995 de laagste verkoop van benzodiazepines had in vergelijking met deze andere landen.

Deel 3. Gebruik van benzodiazepines en de omgeving.

Hoofdstuk 1. Rol van de voorschrijver

Benzodiazepines zijn psychotrope geneesmiddelen, waarvoor bij de wet is vastgelegd dat zij enkel op voorschrift te verkrijgen zijn. Bijgevolg speelt de instantie die benzodiazepines voorschrijft een belangrijke rol in het gebruiksproces. In het volgend deel wordt ingegaan op de gegevens uit de literatuur omtrent de voorschrijvers van benzodiazepines: wie levert voorschriften af; wat zijn de kenmerken van artsen die frequent benzodiazepines voorschrijven; wat is de inbreng van de voorschrijver bij het opstarten, onderhouden, en stopzetten van een behandeling met deze geneesmiddelen?
Eerst worden de beschikbare gegevens voor België besproken, en daarna wordt de internationale literatuur besproken.

1.1. Gegevens in België

1.1.1. AFLEVERING VAN HET VOORSCHRIFT

Onderzoeksgegevens provincie Oost-Vlaanderen (Blondeel 1990, Habraken 1992)

- Resultaten bevolkingsonderzoek:
  Aan alle gebruikers werd gevraagd van wie zij hun eerste en laatste voorschrift gekregen hadden. Hieruit blijkt de belangrijke rol van de huisarts: 70.5% kreeg zijn eerste voorschrift van de eigen huisarts en nog eens 2.7% van een andere huisarts. Voor het laatste voorschrift zijn de percentages resp. 81.7% en 1.9%. Specialisten (uitgezonderd psychiaters) waren in 9.7% van de gevallen de leverancier van het eerste voorschrift en in 7.8% van de gevallen van het laatste voorschrift. Psychiaters hadden een aandeel van resp. 1.6 en 0.7%. Een klein aantal had het voorschrift gekregen bij hospitalisatie: 0.8% voor het eerste voorschrift en 1.1% voor het laatste voorschrift. Verder had ook een klein percentage het slaap- of kalmeermiddel voor de eerste maal gekregen via familie of vrienden (1.9%) en voor het laatste inname bedroeg dit aandeel zelfs 6.3%.

- Resultaten van de follow-up enquête bij chronisch continue gebruikers en hun voorschrijver in 1991:

  Gegevens afkomstig van de gebruiker zelf:
  De huisarts is in de meeste gevallen de voornaamste voorschrijver (90%); 6% van de gebruikers vermeldt een specialist of psychiater; 3.4% bekomt de medicatie via familie. Bij wat meer dan de helft van de gebruikers is de arts die momenteel een voorschrift verstrekt niet degene die de behandeling opgestart heeft.

De meeste gebruikers zouden zelf om een herhalingsvoorschrift vragen. In het laatste contact met voorschrift zou weinig aandacht uitgegaan zijn naar de medicatie en de eraan gekoppelde klachten.

Gegevens afkomstig van de voorschrijver:
Aan alle chronisch continue gebruikers die een arts als belangrijkste voorschrijver hadden opgegeven, werd gevraagd of zij toestemming gaven voor een interview met deze arts. In totaal werd op die manier de naam van 61 artsen bekomen. Eén arts weigerde medewerking en de overige artsen, 53 mannen en 7 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 46 jaar, werden bevraagd in een persoonlijk interview. Twee voorschrijvers waren psychiaters, de overige 58 waren huisartsen.

Andere gegevens voor België:
In een studie over het gebruik van benzodiazepines in een Luiks ziekenhuis *(Petit 1994)* werd geschat hoe vaak een benzodiazepine dat opgestart werd in een ziekenhuis aanleiding gaf tot een voortgezet gebruik na de opname. De verwachting was dat bij ongeveer 6.8% van de patiënten bij wie een voorschrift voor benzodiazepines afgeleverd werd bij ontslag, de inname geïnduceerd werd door de ziekenhuisopname.

1.1.2. Voorschrijven van benzodiazepines en determinanten van voorschrijfgedrag

Onderzoeksgegevens Projekt Farmaka:

- In de jaren '80 werd onderzoek uitgevoerd naar determinanten van voorschrijfgedrag bij huisartsen, waarbij gebruik gemaakt werd van patiëntensimulaties en een analyse van voorschriften uit reële patiëntcontacten. *(Blondeel 1986, Cannoodt 1987)*. Beide methoden toonden aan dat de manier waarop artsen geïnformeerd werden over geneesmiddelen een belangrijke determinant was van de kwantiteit en kwantiteit van voorschrijven, los van andere arts-, praktijk- en patiëntkenmerken. Artsen die hun informatie hoofdzakelijk vanuit commerciële bronnen kregen, schreven méér en kwalitatief minderwaardige geneesmiddelen voor dan artsen die de meeste informatie verkregen uit industrie-onafhankelijke bronnen. Meer bepaald met betrekking tot benzodiazepines bleken de door de arts waargenomen competitie (de aanwezigheid van andere artsen in dezelfde regio) en het geschatte nut van commerciële informatie, de belangrijkste voorspellende factoren in het voorschrijven. Naarmate artsen meer belang hechtten aan advertenties en publicaties vanuit de farmaceutische industrie, schreven zij vaker benzodiazepines voor.

- Na dit registratieonderzoek werd een experiment uitgevoerd om het effect na te gaan van industrie-onafhankelijke informatie op het voorschrijven van benzodiazepines in de huisartspraktijk *(Berings 1994)*. In deze studie, waaraan 128 huisartsen uit de provincies Oost- en West-Vlaanderen deelnamen, werd ook gepeild naar determinanten van het voorschrijven van benzodiazepines.

  De 128 huisartsen schreven 6022 voorschriften voor benzodiazepines in de vier weken durende basisregistratie. Wanneer een onderscheid gemaakt werd tussen patiëntcontacten met en zonder voorschrift, bleek dat huisartsen gemiddeld één of meerdere benzodiazepines voorschreven in 12.7% van alle contacten met

voorschrift. In totaal werden 14.4 benzodiazepine verpakkingen afgeleverd per 100 contacten met voorschrift, meestal betrof het één verpakking per contact. Er waren grote verschillen tussen artsen onderling m.b.t. het aantal voorgeschreven verpakkingen. Ongeveer 60% leverde tussen de 10 en de 20 verpakkingen per 100 patiëntcontacten met voorschrift, en voor ongeveer 90% lag het aantal tussen de 5 en 25. In ongeveer 10% van alle contacten werd het voorschrift aangevuld met een voorschrift voor andere psychofarmaca: 5.5% voor de combinatie met antidepressiva, en 4.1% voor de combinatie met neuroleptica. In 15% van de gevallen betrof het een eerste voorschrift, in 36% van de gevallen was sprake van een behandelingsduur van tenminste 5 jaar, en in ongeveer 10% van de gevallen werd meer dan 10 jaar voorgeschreven bij de patiënt in kwestie. De klachten waarvoor benzodiazepines werden voorgeschreven waren meestal slaapproblemen (48%), gevolgd door nervositeit (27%), angst (16%) en depressie (9%).

Uit een multivariaat analyse bleek dat volgende gegevens een voorspellende waarde hadden voor het voorschrijven van benzodiazepines, nl. het jaar van afstuderen van de huisarts, het geschatte nut van commerciële informatie over geneesmiddelen, en het aantal medisch vertegenwoordigers ontvangen in de laatste vier weken.

Andere gegevens voor België:

- Uit een exploratief onderzoek bij huisartsen-stagebegeleiders aan de RU Gent *(De Maeseneer 1989)* bleek dat in 30% van alle arts-patiëntcontacten waar een psychosociaal probleem aan de orde was, één of meerdere benzodiazepines voorgeschreven werden. Er werd een samenhang gevonden van het voorschrijven van benzodiazepines bij psychosociale problemen met de defensieve attitude van de huisarts en de leeftijd van de patiënt. Concreet werden vaker benzodiazepines voorgeschreven bij oudere patiënten en door artsen die geneigd zijn geen risico's te nemen bij het medisch handelen.

1.1.3. Opvattingen en ervaringen van de langdurige dagelijkse gebruiker i.v.m. de rol van de voorschrijver

Uit de follow-up enquête van Projekt Farmaka in 1991 bij chronisch continue gebruikers zijn hieromtrent een aantal interessante bevindingen gedaan.

- Meest opvallend was de passieve rol die de voorschrijver toebedeeld kreeg m.b.t. de medicatie en de ermee samenhangende klachten. Hij zou meestal geen informatie meer verstrekken over de medicatie en het initiatief voor een voorschrift aan de patiënt overlaten. De klacht zou geen aandacht meer gekregen hebben in het laatste contact met voorschrift. Tenslotte zouden de meeste artsen nooit voorgesteld hebben het gebruik stop te zetten en ook een voorstel tot vermindering zou eerder uitzondering dan regel zijn.

- Ruim 3 op 4 gebruikers beweren bereid te zijn hun inname stop te zetten wanneer zij hierin gesteund zouden worden door hun voorschrijver. De angst voor het opnieuw optreden van de klacht is de grootste hindernis bij het stoppen.

- Als gevraagd wordt wat men zou doen wanneer de voorschrijver een voorschrift zou weigeren, beweert 28% in eerste instantie te zullen afwachten. Andere regelmatig voorkomende antwoorden zijn 'naar een andere arts gaan om een voorschrift' en

'andere medicatie vragen aan de huidige arts'. Eén op 6 gebruikers heeft geen idee hoe hij zou reageren. Vijf procent zou het contact met de arts volledig verbreken.

1.1.4. Opvattingen en ervaringen van de voorschrijver zelf

Bij de artsen die benzodiazepines voorschreven bij de chronisch continue gebruikers uit een follow-up enquête na het bevolkingsonderzoek *(Habraken 1992)*, werden de volgende gegevens verzameld:

- *Opvattingen over benzodiazepines:* Drie op vier artsen waren ervan overtuigd dat het product nog steeds farmacologische werkzaamheid bezat, zes op tien artsen vermoedden dat de medicatie voor hun patiënt noodzakelijk was om een normaal leven te kunnen leiden, en 3 op 4 waren redelijk tot zeer tevreden over de behandeling. Anderzijds veronderstelden 6 op 10 artsen dat hun patiënt psychisch afhankelijk was van het middel, en 4 op 10 vermoedden dat lichamelijke afhankelijkheid aanwezig was.
  Opvallend is dat artsen meer terughoudend zijn over het langdurig gebruik van benzodiazepines in het algemeen dan over het langdurig gebruik bij een bepaalde patiënt.

- *Communicatie met de patiënt:* Meer dan de helft van de artsen zegt tijdens het laatste voorschrijfcontact niet meer op de problematiek van de patiënt te zijn ingegaan. Het initiatief voor een herhalingsvoorschrift gaat volgens de meeste artsen meestal of altijd van de patiënt uit. In 13% van de gevallen is sprake van een stilzwijgende overeenkomst. Eén op drie artsen zou zijn patiënt al eens geadviseerd hebben om de inname stop te zetten, maar dit stopvoorstel dateerde in de meeste gevallen van vóór zes maanden. Dit voorstel zou in twee op drie gevallen opgevolgd geweest zijn. Drie op vijf artsen zou al het advies gegeven hebben om te verminderen, en dit advies zou meestal opgevolgd zijn. Een even groot aantal zou geen andere behandelingen of adviezen meer proberen buiten het afleveren van een voorschrift.

- *Verwachtingen:* Eén op vijf artsen zou het voorschrijven in de toekomst willen staken. De helft veronderstelde dat er bij de patiënt voldoende bereidheid bestond om een stopadvies op te volgen. Een onderbreking van de inname zou volgens de meerderheid van artsen herval in de oude klacht met zich meebrengen. Drie op vier artsen verwachtten trouwens dat de patiënt zou trachten om zijn benzodiazepine op een andere manier te verkrijgen wanneer zij hem een voorschrift zouden weigeren.

1.1.5. Vergelijking van de opvattingen van langdurige dagelijkse gebruikers en de opvattingen van hun voorschrijver

Van de 60 ondervraagde artsen beweerden er vijf geen benzodiazepine voor te schrijven bij de persoon die hen opgegeven had als belangrijkste verstrekker van het voorschrift. Daarenboven bleken ook enkele artsen sterk te verschillen van hun patiënten op het vlak van de rapportering over de voorgeschiedenis en actuele toestand van het gebruik. Omwille van deze discongruenties bleven uiteindelijk 45 arts-patiëntparen over uit het follow-up onderzoek (Projekt Farmaka 1991). Een paarsgewijze vergelijking liet toe verschillen en overeenkomsten tussen gebruikers en voorschrijvers in kaart te brengen. In beide groepen werden een overwegend positieve instelling en weinig veranderingsgerichtheid tegenover de inname teruggevonden. Er

bestond echter weinig overeenstemming tussen gebruikers en hun voorschrijver volgens de paarsgewijze analyse. Vanwege de uitval in de achtereenvolgende stappen van de steekproefselectie is niet duidelijk in welke mate deze bevindingen representatief zijn voor wat zich in het algemeen bij een arts-patiënt contact met voorschrift afspeelt.

- De gebruikers waren over het algemeen meer overtuigd van de werkzaamheid en noodzaak van het product dan hun voorschrijver. Artsen konden de tevredenheid van hun patiënt redelijk goed inschatten, maar hadden geen juist beeld over diens mening omtrent de werkzaamheid en noodzaak.
- De visie van de voorschrijver omtrent de behoefte aan informatie bij de patiënt stemt slechts in beperkte mate overeen met diens werkelijke informatiebehoefte.
- Als het aan de gebruikers zou liggen, zou de behandeling met benzodiazepines in de toekomst vaker worden voortgezet dan wanneer het van de voorschrijver zou afhangen.
- Artsen hadden een negatievere verwachting dan hun patiënt m.b.t. diens bereidheid om het gebruik te staken. Bovendien voorspelden zij vaker dan hun patiënt dat deze vroeg of laat op een andere manier aan hun medicatie zouden trachten te komen als ze zouden weigeren om een voorschrift te verstrekken. Zij beweerden vaker dan hun patiënt dat ze al eens het advies zouden gegeven hebben om de inname stop te zetten of te verminderen.
- Het initiatief voor een voorschrift werd in één op vier gevallen door beide partijen hoofdzakelijk bij de ander gelegd. Ze schenen dus de verantwoordelijkheid in elkaars schoenen te schuiven.

Uit onderzoek in Vlaanderen blijkt het belang van de huisarts in het voorschrijven van benzodiazepines. In ruim 4 op 5 gevallen is hij de belangrijkste verstrekker van het voorschrift, en bij de langdurige dagelijkse gebruikers is zijn aandeel nog groter. In ongeveer de helft van de gevallen is hij niet zelf gestart met het voorschrijven, maar zet hij een reeds bestaande behandeling voort. Factoren die van invloed zijn op de geneigdheid om benzodiazepines voor te schrijven zijn het jaar van afstuderen en het belang dat gehecht wordt aan informatie afkomstig van de geneesmiddelenindustrie.

De voorschrijver vertoont net als de gebruiker een positieve ingesteldheid en weinig veranderingsgerichtheid m.b.t. de inname van benzodiazepines, hoewel een aanzienlijk deel vermoedt dat de patiënt afhankelijk is van de medicatie.

Ruim drie op vier gebruikers beweren dat zij hun inname zouden stopzetten als hun arts hen hierin zou steunen. De grootste hindernis om te stoppen is de angst dat de klacht opnieuw zou optreden. Ook de voorschrijvende arts verwacht dat zijn patiënt zou hervallen als de inname stopgezet wordt.

Een rechtstreekse vergelijking van opvattingen en verwachtingen van gebruikers en hun voorschrijvers brengen enkele discongruenties aan het licht, die doen vermoeden dat beide partijen de verantwoordelijkheid naar elkaar toeschuiven

1.2. Internationale gegevens

1.2.1. AFLEVERING VAN HET VOORSCHRIFT

Uit een enquête in Italië bij 3100 via de huisartspraktijk gedetecteerde gebruikers van benzodiazepines *(Magrini 1996)* bleek dat de huisarts in bijna de helft van de gevallen (44.9%) een voorschrift verstrekt had, 31.3% van de voorschriften kwam van een consulent, en 12.1% van de voorschriften was bij ontslag uit het ziekenhuis. Bij ouderen was de huisarts de belangrijkste voorschrijver (60%), terwijl voor mensen tussen de 50 en 64 jaar een consulent meest vermeld werd (42%).

1.2.2. VOORSCHRIJVEN VAN BENZODIAZEPINES EN DETERMINANTEN VAN HET VOORSCHRIJFGEDRAG

Ook in buitenlands onderzoek is vastgesteld dat het geschatte nut van commerciële informatie een belangrijke voorspellende factor is voor het voorschrijven van benzodiazepines *(Berings 1994)*.
In de internationale literatuur zijn ondertussen nog enkele publicaties verschenen over determinanten van het voorschrijven van benzodiazepines.

- Zo werd onderzocht welke factoren samenhangen met het voorschrijven van een hoge hoeveelheid benzodiazepines bij een patiënt in Zweden *(Isacson 1993)*. Hierbij werden voorschriften van minstens 200 DDD gedefinieerd als *high-quantity prescriptions.* Onderzocht werd in hoeverre de leeftijd en het geslacht van de patiënt, de specialiteit van de dokter, de diagnose, en de bevolkingsdichtheid een rol speelden in het voorschrijven van dergelijke voorschriften. Meer dan 2000 artsen registreerden gedurende 1 week hun voorschriften voor benzodiazepines in het kader van een nationale studie over het voorschrijfgedrag. Het aantal 'high-quantity' voorschriften nam 8.7% van alle voorschriften voor benzodiazepines in. A.h.v. een multivariaat analyse werden een aantal beduidende verbanden vastgesteld. Bij de jongste patiënten werden weinig dergelijke voorschriften gegeven, terwijl bij de oudste patiënten één op vier voorschriften een 'high quantity' voorschrift betrof. Er was geen verband tussen het geslacht van de patiënt of de leeftijd van de arts en het afleveren van 'high-quantity' voorschriften. Wel bleek dat internisten en psychiaters meer 'high-quantity' benzodiazepines voorschreven dan huisartsen. 'High-quantity' voorschriften werden vaker geschreven indien de diagnose uitsluitend slaapstoornis was en minder vaak als de diagnose uitsluitend een nerveuze stoornis betrof. Patiënten die een nieuw voorschrift voor benzodiazepines kregen, hadden minder kans op een 'high-quantity' voorschrift dan patiënten die een herhalingsvoorschrift kregen.

- A.h.v. gegevens van ingeleverde voorschriften voor benzodiazepines in één van de apotheken van het Zweedse Helsingborg werd gezocht naar een verklaring voor een hogere consumptie in deze zuidelijk gelegen stad in vergelijking met het nationaal gemiddelde *(Ekedahl 1993)*. Uit dit onderzoek bleek onder meer dat meer dan 30% van alle voorschriften afgeleverd werden door minder dan 5% van de voorschrijvers. Acht van de negen voorschrijvers die verantwoordelijk waren voor de meeste voorschriften in 1984 schreven nog steeds zeer frequent benzodiazepines voor in 1985 en 1987. Privé praktijken namen het grootste

deel van de voorschriften voor hun rekening. Er werden meer voorschriften afgeleverd in vergelijking met het nationaal gemiddelde voor beide geslachten en voor alle leeftijdsgroepen.

- In een studie bij een toevallige steekproef van 1423 niet-geïnstitutionaliseerde Canadese 65-plussers (data verzameld tussen 1991 en 1993) werd vastgesteld dat patiënten zonder cognitief dysfunctioneren meer kans hadden om een hoge dosis benzodiazepines voorgeschreven te krijgen door huisartsen, terwijl patiënten met een cognitieve stoornis meer kans hadden op een hoge dosis vanwege een specialist *(Egan 2001)*. De auteurs stelden geen statistisch significant verband vast tussen het voorschrijven van hoge doses en het geslacht of de leeftijd van de huisarts. In een andere publicatie meldden zij wel een verband tussen het jaar van afstuderen en het voorschrijven van langwerkende benzodiazepines, in die zin dat eerder afgestudeerde artsen dergelijke producten vaker voorschreven *(Egan 2000)*. Ook bleek dat specialisten minder geneigd waren om langwerkende benzodiazepines voor te schrijven bij patiënten zonder angst, en méér geneigd waren om deze voor te schrijven bij angstige patiënten. De auteurs concludeerden dat het voorschrijven een complex beslissingsproces is dat kan variëren van patiënt tot patiënt, en dat patiëntkenmerken in rekening moeten genomen worden wanneer de geneigdheid om voor te schrijven gerelateerd wordt aan kenmerken van de arts.

- Een studie naar determinanten van het gebruik van psychofarmaca bij rusthuisbewoners uit 10 rusthuizen in Denemarken, ging na in hoeverre een psychiatrische diagnose en de visie van het rusthuispersoneel voorspellende factoren waren voor het gebruik *(Sorensen 2001)*. Hieruit bleek dat de psychiatrische diagnose op basis van een gestandaardiseerde schaal geen voorspellende waarde had voor het gebruik van benzodiazepines, maar dat de beoordeling van het rusthuispersoneel over de resident wel een determinant was van het gebruik. Het door het personeel gerapporteerde gedragsprobleem van het 'anderen beschuldigen van dingen die niet waar zijn' was geassocieerd aan het gebruik van benzodiazepines. Uit deze vaststellingen bleek het belang van het rusthuispersoneel in het voorschrijven van dergelijke medicatie bij rusthuisbewoners.

1.2.3. Opvattingen en ervaringen van de langdurige dagelijkse gebruiker i.v.m. de rol van de voorschrijver

Volgens het kwalitatief onderzoek van Haafkens *(1997)* bij vrouwen die langdurig benzodiazepines gebruikten, werd het gebruik gekenmerkt door de afwezigheid van communicatie over benzodiazepines, zowel met de arts als met de directe sociale omgeving. Voor de arts waren er drie uitzonderingen op de regel tot stilzwijgen over het gebruik van benzodiazepines: een overdosis, een crisissituatie en een nieuwe patiënt.

Bij geen van de gestopte vrouwen had de voorschrijvende arts hiertoe het initiatief genomen. Dergelijke initiatieven kwamen of van een nieuwe arts, of uit niet-professionele bronnen. Succesvolle pogingen met steun van een nieuwe arts hadden de volgende gemeenschappelijke kenmerken:

- de arts veranderde het zelfbeeld van de vrouw door haar gerust te stellen dat ze sterk genoeg was om te stoppen en om te gaan met problemen zonder medicatie;
- de arts stelde een afbouwschema op, gaf informatie over ontwenningsverschijnselen en had regelmatig contact met de vrouw;
- wanneer de vrouw wilde opgeven, zocht de arts telkens naar nieuwe oplossingen;

- de arts toonde belangstelling voor de onderliggende problemen van de vrouw en gaf informatie die een herdefiniëring van haar situatie toeliet.

Opvallend was dat de personen die een centrale rol gespeeld hadden, niet behoorden tot het sociale netwerk van de vrouwen waarin de zogenaamde rituelen van stilte zich ontwikkeld hadden.
Ook hier geldt de bedenking dat de bevraagde vrouwen jong zijn en een groot aandeel alleenstaande of gescheiden is.

1.2.4. Opvattingen en ervaringen van de voorschrijver

- In de follow-up studie van Holm et al *(1990)* in het Deense Aarhus, werd gepeild naar de opvattingen van de voorschrijvende huisartsen i.v.m. het gebruik van benzodiazepines, zowel wat betreft het eerste gebruik als het langdurig gebruik. Van de bevraagde artsen vond de meerderheid (72% bij eerste gebruik en 77% bij langdurig gebruik) dat het voorschrijven waarschijnlijk of zeker geïndiceerd was. De artsen dachten dat het mogelijk zou zijn om te stoppen bij 43% van de eerste gebruikers en 41% van de langdurige gebruikers. Het initiatief om de inname stop te zetten kwam volgens de arts meestal vanuit de patiënt (36% bij eerste gebruik en 33% bij langdurig gebruik) of vanuit patiënt en arts samen (resp. 36 en 33%). In 5% van de gevallen zou het van de arts zelf komen. De artsen dachten dat 12% van de eerste gebruikers afhankelijk was en dat bij 3% sprake was van misbruik. Voor de langdurige gebruikers waren de percentages resp. 37 en 7%.

Het geschatte nut van commerciële informatie over geneesmiddelen is ook volgens buitenlands onderzoek een belangrijke determinant van de geneigdheid om benzodiazepines voor te schrijven.

Uit een kwalitatief onderzoek blijkt dat de arts volgende zaken in het oog kan houden wanneer hij een behandeling met benzodiazepines met succes wil stopzetten:
- de patiënt geruststellen dat hij sterk genoeg is om te stoppen en zonder problemen met de medicatie om te gaan^;
- een afbouwschema opstellen met regelmatige opvolgcontacten en informatie over ontwenningsverschijnselen;
- telkens naar nieuwe oplossingen zoeken wanneer de patiënt wil opgeven.

Hoofdstuk 2. Rol van familie en vrienden

2.1. Gegevens in België

Resultaten van het bevolkingsonderzoek in de provincies Oost- en West-Vlaanderen (Blondeel 1990) en het follow-up onderzoek (Habraken 1992):

- Zoals reeds eerder vermeld blijkt dat een klein percentage van de gebruikers zijn benzodiazepine voor de eerste maal gekregen had via familie of vrienden (1.9%) en voor het laatste inname bedroeg dit aandeel zelfs 6.3%.
- Familie en vrienden zijn een belangrijk kanaal waarlangs men informatie opdoet over benzodiazepines.
- Eén op twee partners van de gehuwde of samenwonende langdurige gebruikers nam eveneens regelmatig een benzodiazepine in, ten opzichte van 1 op 9 partners in de groep van de niet-gebruikers.
- Niet-gebruikers verwachtten vaker afkeuring van hun partner wanneer zij benzodiazepines zouden nemen, dan dat chronisch continue gebruikers dergelijke afkeurende houding ondervonden. Hierbij moet wel de opmerking gemaakt worden dat de reactie van de omgeving op een reële situatie van een ander niveau is dan de veronderstelde reactie op een ingebeelde situatie.

2.2. Internationale gegevens

- Uit een enquête in Italië bij 3100 via de huisartspraktijk gedetecteerde gebruikers van benzodiazepines bleek dat 3.8% van de voorschriften het gevolg was van een advies van een ouder of vriend *(Magrini 1996).*
- Uit het kwalitatief onderzoek van Haafkens *(1997)* bleek dat de personen die een centrale rol gespeeld hadden in het stopproces van vrouwen die langdurig benzodiazepines gebruikten, geen van allen behoorden tot het sociale netwerk waarin de zogenaamde rituelen van stilte (de afwezigheid van communicatie over benzodiazepines) zich hadden ontwikkeld.

Gegevens over de invloed van familie en vrienden bij het opstarten, onderhouden en stopzetten van benzodiazepinegebruik zijn schaars. De beperkte gegevens suggereren dat familie en vrienden een invloed kunnen hebben op het starten en onderhouden van gebruik, maar hun rol bij het stoppen is minder duidelijk.

Hoofdstuk 3. Rol van de apotheker

Bij het ter beschikking stellen van een geneesmiddel op voorschrift zijn drie partijen betrokken: de patiënt, de arts, en de apotheker. Wanneer het om een geneesmiddel gaat dat alleen op medisch voorschrift kan bekomen worden, is de verhouding van de apotheker tot de andere partners duidelijk. Enerzijds dient de apotheker, op verzoek van de patiënt, het voorschrift van de arts uit te voeren zoals neergeschreven door de arts, en anderzijds is het de apotheker verboden dit geneesmiddel zonder voorschrift af te leveren.

Dit is een deel van het wettelijk kader waarbinnen de apotheker optreedt. Men kan zijn optreden ook functioneel omschrijven. De apotheker staat in voor de kwaliteitsbewaking van het geneesmiddel: voldoet de afgeleverde specialiteit aan de kwaliteitsnormen die van het product verwacht worden? De laatste decennia hebben apothekers zich ook steeds meer als de vertrouwenspersoon van het geneesmiddel aangediend, d.w.z. dat ze het tot hun taak nemen alles in het werk te stellen opdat het geneesmiddel door de patiënt op de juiste wijze zou genomen worden.

3.1. Gegevens in België

Projekt Farmaka voerde in 1993 een onderzoek uit bij een toevallige steekproef van 30 apotheken in de regio Groot-Gent, om na te gaan hoe vaak een benzodiazepine afgeleverd wordt zonder medisch voorschrift. Hieruit bleek dat ongeveer 1 op 4 apothekers inging op de vraag van de simulatie-patiënte, die zich voordeed als een jonge chronische gebruikster en een onbekende was voor de apotheker. Vijf van de acht apothekers die een benzodiazepineverpakking meegaven, vroegen niet om nadien een voorschrift binnen te brengen. Wel stelden 6 van de acht apothekers vragen over het gebruik bij het afgeven van de verpakking. De apothekers die vanaf het begin van het gesprek weigerden af te leveren, bleken goed bestand tegen de herhaalde vraag van de patiënt.

3.2. Internationale gegevens

- In Nederland wordt, wanneer een 'rijgevaarlijk' geneesmiddel door de arts is voorgeschreven, in de apotheek op het etiket een waarschuwing toegevoegd. Vroeger, voordat de computer in de apotheek werd ingevoerd, stond deze tekst altijd op een gele sticker, die in de apotheek extra op de verpakking van het geneesmiddel werd geplakt. Tegenwoordig wordt deze waarschuwing vaak automatisch afgedrukt op het etiket *(Stichting Health Base 1999).*

Hoofdstuk 4. Rol van de overheid / wetgeving

4.1. Gegevens in België

- In 1988 werd in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek aangetoond dat het introduceren van industrie-onafhankelijke artsenbezoekers een belangrijke wijziging in het voorschrijven van benzodiazepines kan teweegbrengen bij huisartsen *(Berings 1994)*. Het aantal benzodiazepines per 100 patiëntcontacten met voorschrift daalde met 24% bij artsen die een artsenbezoeker kregen in combinatie met folders over benzodiazepines. De daling ging niet gepaard met een stijging in de voorschrijven van andere psychotrope medicatie. Naast de beïnvloeding van het voorschrijfgedrag kon ook een kostenbesparing aangetoond worden. Het systeem van de onafhankelijke artsenbezoekers is sedert 1998 opnieuw opgestart met subsidies van het Ministerie van Volksgezondheid, voorlopig nog in de vorm van pilootprojecten. Uit de eerste resultaten is gebleken dat huisartsen openstaan voor dergelijke vorm van informatieverstrekking over geneesmiddelen. De thema's die reeds behandeld werden zijn niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen bij artrose en antibiotica bij acute keelpijn.

- De overheid zou de industrie kunnen stimuleren om kleinere verpakkingen te produceren, waarmee zowel bij de arts als bij de patiënt en de apotheker de aandacht gevestigd wordt op het kortdurend karakter van de behandeling. Momenteel is er hieromtrent geen regelgeving, evenmin bestaan er restricties vanuit de wetgeving naar de duur van het voorschrijven toe.

- Rijden onder invloed: wettelijke bepalingen

  Met betrekking tot het rijden onder invloed van alcohol en illegale drugs, is de Belgische wegcode heel duidelijk. Artikel 37bis en 61 bis formuleren de bepalingen hieromtrent.

  - Artikel 37bis paragraaf 1:
    Met gevangenisstraf van 15 dagen tot 6 maanden, en met geldboete van 200 frank tot 100 frank of met een van die straffen alleen wordt gestraft:
    Hij die op een openbare plaats een voertuig of een rijdier bestuurt, of een bestuurder begeleidt met het oog op de scholing wanneer de analyse bedoeld in artikel 63, paragraaf 1, 3° (gaat over de bloedproef met het oog op het bepalen van het gehalte van andere stoffen dan alcohol die de rijvaardigheid beïnvloeden), de aanwezigheid in het organisme aantoont van minstens één van volgende stoffen, die de rijvaardigheid beïnvloeden:
    - THC (tetrahydrocannabinol= actieve bestanddeel van cannabis)
    - amfetamine
    - MDMA (= XTC)
    - MDEA (=EVA)
    - MDMB
    - morfine
    - cocaïne of benzoylecgonine

  - De bevoegde ambtenaren kunnen sinds 8 juni 1999 dan ook overgaan tot het bepalen van het gehalte van bovenstaande stoffen in het bloed (artikel 61bis).

Indien een persoon rijdt onder invloed van andere psychotrope stoffen, kan artikel 35 van de wet betreffende het rijden in staat van dronkenschap of soortgelijke staat ingevolge gebruik van drugs of medicijnen van toepassing zijn. De wetgever heeft in dit geval geen precieze procedure voorzien die moet worden gevolgd om rijden in een "aan dronkenschap soortgelijke staat" te bewijzen. Mogelijkheden zijn: de bloedproef (op vrijwillige basis), vaststellingen door de verbalisanten over het gedrag of de verklaringen van de bestuurder, onderzoek door een arts, ... Het parket zal tot vervolging overgaan als het de bewijslast voldoende acht om een inbreul tegen artikel 35 vast te stellen.

Geschiktheid voor het besturen van een motorvoertuig: wettelijke bepalingen
Hier geldt bijlage 6 van het KB van 23 maart 1998, dat betrekking heeft op het rijbewijs, de minimumnormen en attesten inzake de lichamelijke en geestelijke geschiktheid voor het besturen van een motorvoertuig. Punt IV.1 gaat over de psychotrope stoffen en geneesmiddelen en preciseert:

Psychotrope stoffen en geneesmiddelen:

1.1. De geneesheer bepaalt de rijgeschiktheid en geldigheidsduur ervan.
1.2. De kandidaat die aan psychotrope stoffen verslaafd is of die stoffen overmatig gebruikt zonder daaraan verslaafd te zijn, is niet rijgeschikt.
1.3. De kandidaat die regelmatig, in welke vorm dan ook, psychotrope stoffen gebruikt die een nadelige invloed op de rijgeschiktheid kunnen hebben of die dusdanige hoeveelheden gebruikt dat het rijgedrag daardoor ongunstig wordt beïnvloed, is niet rijgeschikt.
Hetzelfde geldt bij gebruik van alle andere geneesmiddelen of geneesmiddelencombinaties die de waarneming, de stemming, de aandacht, de psychomotoriek en het oordeelsvermogen ongunstig beïnvloeden.
1.4. De geneeesheer gaat bij het voorschrijven van geneesmiddelen na welke de invloed is op het rijgedrag van elk geneesmiddel afzonderlijk, in combinatie met andere geneesmiddelen of in combinatie met alcohol. De geneesheer licht zijn patiënt in over de mogelijke gevolgen voor het rijgedrag.
1.5. De kandidaat die aan psychotrope stoffen verslaafd is geweest of er overmatig gebruik van heeft gemaakt, kan evenwel na een periode van bewezen onthouding van minstens zes maanden rijgeschikt worden verklaard. De geldigheidsduur van de rijgeschiktheid is beperkt tot maximaal drie jaar.

Aanbevelingen van het B.I.V.V. (Belgisch Instituut Voor Verkeersveiligheid)

In april 1999 geeft het BIVV een folder uit "invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid". Deze folder, die een beknopte samenvatting is van een uitgebreid literatuuronderzoek, werd opgesteld door het BLT (Toxicological Society of Belgium) en verstuurd naar artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers.

De auteurs gaan uit van volgende vaststellingen: in België zijn er jaarlijks ongeveer 50.000 letselongevallen met ongeveer 1.400 verkeersdoden, 13.000 ernstig gewonden en 58.000 lichtgewonden. Het is bekend dat in een groot aantal van de ongevallen alcohol een rol speelt, terwijl over de invloed van sommige geneesmiddelen op de rijvaardigheid niet zoveel geweten is. Men schat bijvoorbeeld dat 10% van de gewonden of overledenen onder invloed was van een psychotrope stof die een rol kan spelen in het verkeersongeval.
In België heeft de BTTS-studie (Belgian Toxicology and Trauma Study) op 2053 bestuurders, opgenomen in het ziekenhuis ten gevolge van een verkeersongeval, de

aanwezigheid aangetoond van benzodiazepines, barbituraten, anorexigene amfetamines en opiaten bij respectievelijk 8.5%, 1.3%, 1% en 5.5% van de bestuurders.

Het meten van de effecten geïnduceerd door geneesmiddelen is gebaseerd op resultaten van verschillende onderzoeken en studies.

1. Testen gebruikt voor het evalueren van effecten geïnduceerd door farmaca
   1.1. Evaluatie door psychotechnische en fysiologische testen uitgevoerd in het laboratorium
   Hierbij worden verschillende parameters onderzocht zoals aandacht, reactietijden, gezicht en gehoor...
   1.2. Rijtesten op simulator
   1.3. "Reële" rijtesten: op de weg of parcours
2. Evaluatie van de risico's d.m.v. epidemiologische studies

De auteurs delen de geneesmiddelen in verschillende categorieën in, naargelang hun potentiële invloed op de rijvaardigheid. De classificatie is gebaseerd op literatuurgegegevens en steunt op het voorgestelde systeem van Wolschrijn (Instituut voor Geneesmiddelen, Veiligheid en Gedrag – Universiteit van Limburg Maastricht).

CATEGORIE I

Categorie I : geneesmiddelen waarvan een negatieve invloed op de rijvaardigheid onwaarschijnlijk is

Categorie I*: geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat ze veilig zijn enkel op grond van hun farmacologisch profiel
Het is altijd aan te raden er de patiënt op te wijzen dat nevenwerkingen steeds mogelijk zijn en dat hij de eerste 2 of 3 dagen extra waakzaam moet zijn tijdens het rijden.

CATEGORIE II

Categorie II.1: geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een lichte negatieve invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie II.2: geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een matige invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie II.*: geneesmiddelen waarvan een ernstige invloed op de rijvaardigheid onwaarschijnlijk is. Vanwege een gebrek aan voldoende experimentele gegevens kan de mate van beïnvloeding (matig, licht of geen) echter nog niet worden vastgesteld. Moet beschouwd worden als een geneesmiddel categorie II.

Men moet de patiënt wijzen op de risico's verbonden aan het gebruik van het geneesmiddel en hem aanraden geen wagen te besturen de eerste dagen van de behandeling of tot het ogenblik dat hij zich bewust is van de effecten. Dit is eveneens de meest aangewezen houding bij een wijziging van posologie, van geneesmiddel of bij een associatie van geneesmiddelen.

CATEGORIE III

Categorie III: geneesmiddelen die, op basis van wetenschappelijke studies, waarschijnlijk een ernstige invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie III*: geneesmiddelen waarvan op grond van hun farmacologisch profiel of op grond van een beperkt aantal studies wordt aangenomen dat ze een gevaarlijke rijvaardigheidsbeïnvloeding kunnen veroorzaken. Moet beschouwd worden als geneesmiddel categorie III.

Indien er geen alternatief bestaat voor de behandeling met een molecule van categorie III, moet men de patiënt aanraden geen wagen te besturen.

In elk geval (molecule van categorie I, II of III), moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van de risico's die hij loop bij het gelijktijdig innemen van alcohol of andere geneesmiddelen (automedicatie).

4.2. Internationale gegevens

Uit onderzoek is gebleken dat het louter en alleen lanceren van repressieve maatregelen van bovenaf ongewenste reacties teweeg kan brengen. Het invoeren van controle op voorschriften voor benzodiazepines in de staat New York bracht naast een vermindering van het gebruik een toename in het gebruik van de oudere preparaten en van antidepressiva teweeg *(Weintraub 1991)*. Een gelijkaardige vaststelling werd gedaan in een cohort studie bij een populatie van ouderen met een laag inkomen in dezelfde staat *(McNutt 1994)*. Het aantal patiënten bij wie benzodiazepines voorgeschreven werden, daalde van 22% vóór de maatregel naar 15% na de maatregel. Het aantal voorschriften daalde met 45%. Tezelfdertijd werd echter een toename in het aantal voorschriften voor andere psychofarmaca vastgesteld: 105% toename voor andere anxiolytica; 18.7% voor antidepressiva; 28.7% voor barbituraten; 19.3% voor neuroleptica. Deze toename kan voorschrijfbeslissingen van artsen weerspiegelen die niet in het voordeel zijn van hun patiënt.

Referenties

Anoniem. Behandeling van paniekstoornissen. Folia Pharmacotherapeutica 1998;25 (2):9-10

Anoniem. Dépendance aux hypnotiques: zolpidem et zopiclone aussi. La Revue Prescrire 2000 ;20(210) :675-676.

Anoniem. Medicamenteuze behandeling van gegeneraliseerde angststoornis. Folia Pharmacotherapeutica 2001;28:88-90

Anoniem. Psychotropes chez les sujets agés: le risque de chute et de fracture augmente. La Revue Prescrire 1998 ;18(189) :776-779.

Anoniem. Sécurité routière, drogues et médicaments. La Revue Prescrire 1996 ;16(168) :860-861.

Anoniem. Stoppen met benzodiazepinen. Gebu 1994;28 (12):98-101

Anoniem. Toxicomanes au Rohypnol®. La Revue Prescrire 2001 ;21(214) :140.

Anoniem. Utilisation abusive du flunitrazepam (Rohypnol®) par les toxicomanes. La Revue Prescrire 1996;16(162) :376-377.

Anoniem. Venlafaxine et anxiété généralisée : continuer à limiter le recours aux médicaments. La Revue Prescrire 2001 :21(17) :325-329

Ashton CH. Benzodiazepines: how they work and how to withdraw. Januari 2000:1-42

Balter MB, Manheimer DI, Mellinger GD, Uhlenhuth EH. A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. Curr Med Res Opin 1984;8(suppl 4):5-20.

Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, MacDonald TM. Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. Lancet 1998;352:1331-1336.

Barter G, Cormack M. The long-term use of benzodiazepines: patients' views, accounts and experiences. Fam Pract 1996;13:491-7.

Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV. Lisse, Swets & Zeitlinger, 1995.

Berings D, Blondeel L, Habraken H. The effect of industry-independent drug information on the prescribing of benzodiazepines in general practice. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:501-5.

Blondeel L, Cannoodt L, Proesmans H, De Meyere M. Onderzoek naar het werkelijk voorschrijfgedrag van Vlaamse Huisartsen. Projekt Farmaka Gent, 1986.

Blondeel L, Soenen K. Dokter-patiënt interactie bij het voorschrijven van benzodiazepines in de huisartspraktijk. Beschrijvend en experimenteel onderzoek bij het chronisch gebruik van benzodiazepines. Deel I, Projekt Farmaka Gent, september 1990.

Brits Nationaal Formularium, september 2001. http://www.bnf.org

Cannoodt L. Informatieverwerving en andere determinanten van het voorschrijfgedrag van huisartsen in Vlaanderen. Gezondheid en Samenleving 1987;8:231-40.

Claesens P. Compendium AVGI. Negentiende uitgave, Brussel. AVGI, 2001

Clinical Evidence. Issue 5 and 6. London, BMJ Publishing Group, 2001.

D'Arcy PF, Griffin JP. Interactions with drugs used in the treatment of depressiva illness. Adverse Drug React Toxicol Rev 1995;14(4):211-231.

De Maeseneer J. Huisartsgeneeskunde: een verkenning. Een explorerend onderzoek bij huisartsen-stagebegeleiders aan de R.U.Gent., Centrum voor Huisartsopleiding Rijks Universiteit Gent 1989.

De Maeseneer J et al. Getrouwheid van de patient aan de huisarts en gebruik van gezondheidszorg: een multivariate benadering. Synthese rapport, 1997

De Meyere M, Roland M, Rogiers R, Declercq T. Rationeel gebruik van benzodiazepines.

Dealberto M-J, Seeman T, McAvay GJ, Berkman L. Factors related to current and subsequent psychotropic drug use in an elderly cohort. J Clin Epidemiol 1997;50:357-64.

Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. BMJ 1998;317:839-843.

Egan M, Wolfson C, Moride Y, Monette J. Do patient factors alter the relationship between physician characteristics and use of long-acting benzodiazepines? J Clin Epidemiol 2000;53:1181-7.

Egan M, Wolfson C, Moride Y, Monette J. High daily doses of benzodiazepines among Quebec seniors: prevalence and correlates. BMC Geriatrics 2001;1:4.

Ekedahl A, Lidbeck J, Lithman T, Noreen D, Melander A. Benzodiazepine prescribing patterns in a high-prescribing Scandinavian community. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:141-146.

Farmacotherapeutisch Kompas 1999 en 2001. Amstelveen, Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad, 1999 en 2001.

Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:419-25

Gale C, Oakley-Browne M. Anxiety disorder. BMJ 2000;321:1204-1207

Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2001. Brussel, Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, 2001.

Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, 2001.

Geneesmiddelenbulletin. Zopiclon en zolpidem: aanwinst of meer van hetzelfde? Jaargang 33, februari 1999, nr 2, 13-17.

Gleason PP, Schulz R, Smith NL, Newsom JT, Kroboth PD, Kroboth FJ , Psaty BM. Correlates and prevalence of benzodiazepine use in community dwelling elderly. J Gen Intern Med 1998;13:243-50.

Golden AG, Preston RA, Barnett SD, Llorente M, Hamdan K, Silverman MA. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. JAGS 1999;47:948-53.

Gorgels WJ, Oude Voshaar, Mol AJ, Breteler MH, Van De Lisdonk EH, Zitman FG. Het langdurig gebruik van benzodiazepines. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145(28):1342-1346

Haafkens J. Rituals of silence. Long-term tranquillizer use by women in the Netherlands. A social case study. Amsterdam: Het Spinhuis 1997. Bespreking in Huisarts en Wetenschap 1998;41:355-7.

Habraken H, Blondeel L, Soenen K. Determinants of chronic continuous use of benzodiazepines in the Belgian province of East-Flanders. Arch Publ Health 1995,53:373-84.

Habraken H, Blondeel L, Soenen K. Dokter-patiënt interactie bij het voorschrijven van benzodiazepines in de huisartspraktijk. Beschrijvend en experimenteel onderzoek bij het chronisch gebruik van benzodiazepines. Deel II, Projekt Farmaka Gent, maart 1992.

Habraken H, Blondeel L, Soenen K. Is langdurig gebruik van benzodiazepinen zinvol? Opvattingen van gebruikers en voorschrijvers. Huisarts Wet 1994;37:285-8.

Habraken H, Soenen K, Blondeel l, Van Elsen J, Bourda J, Coppens E, Willeput M. gradual withdrawal from benzodiazepines in residents of homes for the elderly: experience and suggestions for future research. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:355-358.

Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. Am J Public Health 1993;83(9):1300-1304.

Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly., JAMA 1997;278(1):27-31.

Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMAJ 2000;162(2):225-233.

Holm M. One year follow-up of users of benzodiazepines in general practice. Dan Med Bull 1990;37:188-91.

Isacson D, Bingefors K, Wennberg M, Dahlstrom M. Factors associated with high-quantity prescriptions of benzodiazepines in Sweden. Soc Sci Med 1993;36(3):343-51.

Italian Collaborative Study Group on the Outcome of Severe Mental Disorders. Pharmacoepidemiology of psychotropic drugs in patients with severe mental disorders in Italy. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:685-90.

Kirby M, Denihan A, Bruce I, Radic A, Coakley D, Lawlor BA. Benzodiazepine use among the elderly in the community. Int J Geriat Psychiatry 1999 ;14 :280-4.

Knuistingh Neven A, Lemmens CP. Zopiclon en zolpidem: aanwinst of meer van hetzelfde? Gebu 1999;33(2):13-17.

Knuistingh Neven A, de Graaff WJ, Lucassen PLBJ, Springer MP, Bonsema K, Dijkstra RH, Felix-Schollaert B, Geijer RMM. NHG-Standaard Slapeloosheid en Slaapmiddelen. Uitgeverij Bunge, 1999.

Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. Mortality hazard associated with prescription hypnotics. Biol psychiatry 1998;43:687-693.

Kumar S, Browne MO. Panic disorder. Clin Evid 2001;6:763-768

Kupfer DJ. Management of insomnia. N Engl J Med 1997;336:341-6.

Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. JAGS 1999;47:30-39.

Leredu B. dépendance au zolpidem [lezersbrief]. La Revue Prescrire 2001 ;21(218) :471

Linden M, Bär T, Geiselmann B. Patient treatment insistence and medication craving in long-term low-dosage benzodiazepine prescriptions. Psychological Medicine 1999;28:721-729

Longo LP, Johnson B. Addiction:Part 1. Benzodiazepines-side effects, abuse risk and alternatives. Am Fam Physician 2000;61:2121-2128

Magrini N, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M, Montanaro N. Use of benzodiazepines in the Italian general population : prevalence, pattern of use and risk factors for use. Eur J Clin Pharmacol 1996;50:19-25.

Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalised anxiety disorder. International Clinical Psychopharmacology 2000;15(2):99-105

McNutt L-A, Coles FB, McAuliffe T, Baird S, Morse DL, Strogatz DS, Baron RC, Eadie JL. Impact of regulation on benzodiazepine prescribing to a low income elderly population, New York State. J Clin Epidemiol 1994;47:613-25.

Meyler's side effects of drugs. Dukes MN, 1988, Amsterdam-New York-Oxford

Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. Am J Psychiatry 1994;151:1172-80.

Morin CM, Mimeault V, Gangé A. Nonpharmacological treatment of late-life insomnia. Journal of Psychosomatic Research 1999;46(2):103-116.

Neomagus GJH, Terluin B, AulbersLPJ, Hekman J, Van Heest FB, Van der Meer K, Romeijnders ACM, Bergers JS. NHG Standaard Angststoornissen. Huisarts Wet 1997;40(4):167-75.

NHG-Standaard angststoornissen. Huisarts Wet 1997;40(4):167-175

Nowell PD, Mazumdar S, Buysse D, Dew MA, Reynolds CF, Kupfer DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. JAMA 1997;278 (24):2170-2177.

Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, Couvée JE, Van Balkom AJ, Zitman FG. Behandelmethoden om langdurig benzodiazepinegebruik te staken. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145 (28):1347-1350

Parfitt K. Martindale: the complete drug reference. Thirty-second edition, London. Pharmaceutical press , 1999

Pariente P, Lépine JP, Lellouch J. Self-reported psychotropic drug use and associated factors in a French community sample. Psychological Medicine 1992;22:181-90.

Partouche H. Rohypnol®: il faut cesser sa consommation [lezersbrief]. La revue Prescrire 1999 ;19(199) :719.

Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, fellin R. benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalised population: the GIFA study. Journal of Clinical Epidemiology 2000;53:1222-1229.

Perera KMH, Jenner FA. Some characteristics distinguishing high and low dose users of benzodiazepines. Brit J Addict 1987;82:1329-34.

Petit N, Delporte JP, Ansseau M, Albert A, Jeusette F. Drug utilisation review of oral forms of benzodiazepines in a Belgian 635-bed teaching hospital. Pharm World Sci 1994;16:181-6.

Projekt Farmaka,1997. Langdurig gebruik van benzodiazepines: draaiboek voor huisartsen. Gent

Rayón P, Montero D, Santamaria B, Madurga M, De Abajo FJ. Benzodiazepine consumption in Spain. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:321-3.

Rooijmans HG. Gezondheidsraad-rapport over gebruik van benzodiazepinen. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143(11)551-552

Schirm E, Tobi J, Zito JM, de Jong-van den Berg LTW. Psychotropic medication in children: a study from the Netherlands. Pediatrics 2001;108:25.

Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, Garcia-Espana T. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. Psychological medecine 1998;28:713-720

Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. Acta Psychiatr Scand 1998;98 (suppl 393):95-101

Sorensen L, Foldspang A, Gulmann NC, Munk Jorgensen P. Determinants for the use of psychotropics among nursing home residents. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16(2):147-54.

Stichting Health Base. Grote geneesmiddelenencyclopedie. Vijfde editie. Houten 1999.

Teboul E, Chouinard G. A guide to benzodiazepine selection. Part I: pharmacological aspects. Can J Psychiatry 1990;35:700-710

Thomas RE. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents: systematic review of reported association. Canadian Family Physician 1998;44:799-808.

Tyrer P, Ferguson B, Hallström C, Michie M, Tyrer S, Cooper S, Caplan R, Barczak P. A controlled trial of dothiepin and placebo in treating benzodiazepine withdrawal symptoms. British Journal of Psychiatry 1996;168:457-461.

Union Nationale des Mutualités Socialistes. Représentation populaire et consommation de tranquillisants. UNMS/FPS- Promotion de la Santé 1990.

Van Balkom AJ, Van Dyck R, Oosterbaan D. Benzodiazepinen als farmacotherapeutische mogelijkheid bij de behandeling van paniekstoornis. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136(9):410-412.

van Hulten R, Leufkens HG, Bakker A. Usage patterns of benzodiazepines in a Dutch community: a 10-year follow-up. Pharm World Sci 1998;20:78-82.

van Hulten R, Teeuw KB, Bakker AB, Bakker A, Leufkens HG. Characteristics of current benzodiazepine users as indicators of differences in physical and mental health. Pharm World Sci 2000;22(3):96-101.

van Hulten R, Bakker AB, Lodder AC, Teeuw KB, Bakker A, Leufkens HG. Determinants of change in the intention to use benzodiazepines. Pharm World Sci 2001;23(2):70-5.

Vandel S, Nezelof S, Bonin B, Mesnage AD, Bertschy G, Jacquet M, Bizouard P. Consommation de benzodiazepines dans un centre hospitalo-universitaire. L'Encéphale 1992 ;XVIII :401-5.

Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. Am J Psychiatry 2001;158:892-898.

Weintraub M, Singh S, Byrne L, Maharaj K, Guttmacher L. Consequences of the 1989 New York State Triplicate Benzodiazepne Prescription Regulations. JAMA 1991;266:2392-7.

White J, Taverner D. Drug-seeking behaviour. Australian Prescriber 1997;20(3):68-70

Wilkinson G, Balestrieri M, Ruggeri M, Bellantuono C. Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders. Psychological Medecine 1991;21:991-998.

Wolffers I. Medicijnen 2000-2001. Amsterdam, uitgeverij Contact, 1999.

Zitman FG. Verslaving aan benzodiazepinen. Is het een probleem en kan de huisarts er wat aan doen? Bijblijven 1994;10(2):40-45.

BIJLAGE 1: LIJST VAN DE IN BELGIE BESCHIKBARE PREPARATEN *(Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium 2001)*

1. Benzodiazepines

stofnaam	merknaam	Indicatie in de bijsluiter: Angst	Slapeloosheid	Andere
alprazolam	Alpraphar®	+		
	Alpraz®	+		
	Alprazolam®	+		
	Alprazomed®	+		
	Docalprazo®	+		
	Topazolam®	+		
	Xanax®	+		
bromazepam	Anxiocalm®	+		
	Bromatop®	+		
	Bromazemed®	+		
	Bromazepam®	+		
	Bromazephar®	+	+	
	Bromidem®	+	+	
	Docbromaze®	+	+	
	Lexotan®	+		
brotizolam	Lendormin®	+		
clobazam	Frisium®	+	+	
clonazepam	Rivotril®			epilepsie
clotiazepam	Clozan®	+	+	
cloxazolam	Akton®	+	+	
diazepam	Diazepam®	+		
	Diazephar®	+		
	Valium®	+		
dikaliumclorazepaat	Tranxene®	+		
	Uni-Tranxene®	+		
ethylloflazepaat	Victan®	+	+	
flunitrazepam	Flunitrazepam®		+	
	Hypnocalm®		+	
	Rohypnol®		+	
flurazepam	Staurodorm®		+	
ketazolam	Solatran®	+		
	Unakalm®	+		
lorazepam	Calmamed®	+	+	
	Docloraze®	+	+	
	Lauracalm®	+	+	
	Lorazemed®	+	+	
	Lorazepam®	+	+	
	Lorazetop®	+	+	
	Loridem®	+	+	
	Serenase®	+	+	
	Temesta®	+	+	

	Vigiten®	+	+	
loprazolam	Dormonoct®		+	
lormetazepam	Doclormeta®		+	
	Loramet®		+	
	Loranka®		+	
	Lormetamed®		+	
	Lormetazepam®		+	
	Lormetazephar®		+	
	Metatop®		+	
	Noctacalm®		+	
	Noctamid®		+	
	Octonox®		+	
	Sedaben®		+	
midazolam	Dormicum®	enkel intraveneus (hospitaal)		
nitrazepam	Mogadon®		+	
	Nitraphar®		+	
nordazepam	Calmday®	+		
oxazepam	Oxaphar®	+	+	
	Oxazepam®	+		
	Seresta®	+		
	Tranquo®	+		
prazepam	Lysanxia®	+	+	
temazepam	Euhypnos®	+		
	Normison®	+		
tetrazepam	Myolastan®			spiercontracties
triazolam	Halcion®	+		

2. Stoffen verwant aan de benzodiazepines

buspironhydrochloride	Buspar®	+
zaleplon	Sonata®	+
zolpidemhemitartraat	Stilnoct®	+
zopiclon	Imovane®	+
	Zopiclone®	+

BIJLAGE 2. INDIVIDUELE DERVINGSSYMPTOMEN, HUN OORZAKEN EN BEHANDELING *(Ashton 2000)*

1. Acute symptomen

1.1. Slapeloosheid, nachtmerries, slaapstoornissen

De door benzodiazepines veroorzaakte slaap, is geen normale slaap. Benzodiazepines verhinderen zowel droomslaap (REM slaap) als diepe slaap (slow wave sleep, SWS). De extra slaap die benzodiazepines leveren is voornamelijk lichte slaap. REM slaap en SWS zijn de twee belangrijkste slaapstadia en zijn essentieel voor een goede gezondheid.

Ten gevolge van het mechanisme van tolerantie, keert bij regelmatige benzodiazepinegebruikers het niveau van REM en SWS terug naar het peil van vóór het gebruik. Maar het initieel opgebouwde tekort blijft bestaan, en bij ontwenning ontstaat er een "rebound" toename van REM slaap, die ook intenser wordt. Bijgevolg worden de dromen levendiger, kunnen nachtmerries en periodes van nachtelijk ontwaken optreden.
Dit is een normale reactie bij ontwenning van benzodiazepines. Nadat het tekort aan REM-slaap aangevuld is, meestal na 4-6 weken, worden de nachtmerries geleidelijk aan zeldzamer en houden uiteindelijk op.

Het terugkeren van de diepe slaap (SWS) heeft meer tijd nodig. Patiënten kunnen klagen over "rusteloze benen", plotse spierschokken, hallucinaties van een plotse knal bij het in slaap vallen, en andere symptomen die hen wakker houden. Deze klachten kunnen weken, soms maanden, aanhouden.

Hoe dan ook, deze symptomen verdwijnen op termijn. De nood aan slaap is zo groot, dat de normale slaap zichzelf weer zal installeren. Ondertussen zijn slaaphygiënische maatregelen van groot nut. Tijdens de afbouwperiode de grootste dosis benzodiazepine 's avonds innemen, kan ook helpen.

1.2. Indringende herinneringen

Het gaat hierbij om levendige herinneringen, plots verschijnend, die andere gedachten verdringen.
Vaak treden deze simultaan op met de levendige dromen. Waarschijnlijk duiden ze ook op een herstellen van de normale geheugenfuncties.
Het omgekeerde verschijnsel, namelijk geheugen- en concentratiestoornissen kunnen ook optreden tijdens een ontwenning.

1.3. Paniekaanvallen

De hersencentra die normaal de paniekreacties controleren, worden gedempt door chronische benzodiazepinegebruik. Bij stoppen van de benzodiazepines kan er een rebound van angst en paniek optreden. Hoewel deze paniekaanvallen heel belastend kunnen zijn voor de patiënt, zijn ze nooit fataal en duren ze zelden langer dan 30 minuten. Belangrijk is dat de patiënt met deze stress leert te herkennen en te beheersen. Er bestaan verschillende technieken die nuttig kunnen zijn: relaxatietherapie, ademhalingsoefeningen, cognitieve therapie... Paniekaanvallen verdwijnen meestal binnen de 6 weken na afbouw.

1.4. Sensoriële hyperactiviteit

Deze verhoogde gevoeligheid van alle zintuigen (gehoor, zicht, gevoel, geur en smaak) is een typisch fenomeen bij derving van benzodiazepines. Wanneer deze symptomen intens zijn, kunnen ze zeer belastend zijn voor de patiënt. Zo kunnen veel patiënten bijvoorbeeld geen normaal daglicht verdragen, en dragen een tijdlang een donkere bril.
Het gaat hierbij eigenlijk om een toestand van verhoogde waakzaamheid, ook een rebound reactie na chronische demping van de normale angst- en vluchtreacties. Ook deze klachten verdwijnen naarmate de ontwenning vordert.

1.5. Depersonalisatie, derealisatie

In deze toestand voelt de persoon zich vervreemd en losgemaakt van zijn lichaam en van de werkelijkheid rondom zich. Deze verschijnselen treden meestal op bij té snelle afbouw van een potent benzodiazepine.
Ook dit soort verschijnselen verdwijnt in de loop van de ontwenning, en moet zeker niet als abnormaal of gek geïnterpreteerd worden.

1.6. Hallucinaties, illusies, waarnemingsstoornissen

Dit zijn heel beangstigende verschijnselen voor de patiënt. Gelukkig treden ze heel zeldzaam op bij trage, graduele afbouw van benzodiazepines.
De meeste hallucinaties zijn van visuele aard, maar ook de andere zintuigen kunnen aangetast worden: vb. het gevoel dat insecten over de huid kruipen.
Waarnemingsstoornissen, zoals het idee dat de vloer helt en de muren scheef staan, kunnen eveneens optreden.
Het mechanisme achter deze symptomen is waarschijnlijk gelijkaardig aan het systeem dat delirium tremens veroorzaakt na alcohol- cocaïne-of amfetamine-derving. Waarschijnlijk ontstaan de hallucinaties door ongecontroleerde loslating van neurotransmitters in de hersenen, optredend na chronische onderdrukking bij benzodiazepinegebruik.
Het is heel belangrijk dat de patiënt gerustgesteld wordt en beseft dat hij niet gek wordt, maar slechts het slachtoffer is van de bizarre spelletjes van het benzodiazepine.

1.7. Depressie, agressie, obsessies

Depressieve symptomen kunnen zowel optreden tijdens langdurig gebruik van benzodiazepines, als bij het stoppen ervan. Waarschijnlijk is de depressie het gevolg van verminderde activiteit van neurotransmitters zoals serotonine en noradrenaline, optredend bij chronisch gebruik van benzodiazepines. De depressie kan soms ernstige vormen aannemen en langdurig worden. Als de depressie langer dan enkele weken aanhoudt, en niet reageert op geruststelling en aanmoediging, kan het opstarten van een antidepressivum nuttig zijn.

Agressief en obsessief gedrag kan ook opduiken tijdens de ontwenning. Meestal verdwijnt het spontaan. Obsessief-compulsieve stoornissen kunnen worden behandeld met een SSRI.

1.8. Musculaire symptomen

Benzodiazepines zijn zeer goede spierontspanners. Bijgevolg kan bij het stoppen ervan, een "rebound" van spierspanning optreden. Deze kan ledematen, nek, rug en kaak aantasten. Hoofdpijn ten gevolge van spiercontracties in de nek, en bandvormige hoofdpijn is frequent. De motorische zenuwen zijn overprikkelbaar, wat leidt tot beven, tics, spiertrillingen. Bovendien kunnen de spieren, typisch de oogspieren, coördinatiestoornissen vertonen. Dit kan leiden tot dubbel zicht of ooglidspasmen.
Stretching, relaxatietherapie en massages kunne deze klachten, die van voorbijgaande aard zijn, verlichten.

1.9. Lichamelijke sensaties

Een scala van sensoriële symptomen, zoals gevoel van elektrische schokken, speldenprikken, gevoelloosheid, jeuk, branderigheid kunnen optreden tijdens de ontwenning. Meestal zijn deze klachten van voorbijgaande aard. Zelden kunnen ze gedurende lange tijd blijven aanslepen.

1.10. Hart en longen

Hartkloppingen, snelle polsslag, zweten, kortademigheid kunnen ook optreden buiten het kader van een paniekaanval. Stel de patiënt gerust dat het hier niet gaat om hart-of longziekte, maar dat de klachten enkel een teken zijn van een overprikkelbaar centraal zenuwstelsel. Ademhalings-en relaxatie oefeningen kunnen verlichting brengen.

1.11. Evenwichtsstoornissen

Het cerebellum (kleine hersenen), dat een belangrijke rol speelt in het controleren van stabiliteit en evenwicht, heeft zeer veel GABA- en benzodiazepine-receptoren. Na stoppen van de benzodiazepines heeft het cerebellaire systeem de nodige tijd nodig om te herstellen. De evenwichtsstoornissen kunnen aanhouden tot dit herstelproces volledig is. Evenwichtsoefeningen kunnen dit herstelproces bespoedigen.

1.12. Digestieve problemen

Een aantal patiënten vertoont tijdens de ontwenning een resem klachten die lijken op IBS ("irritable bowel syndrome"). De klachten kunnen bestaan uit misselijkheid, constipatie, buikpijn, diarree, opgeblazen gevoel, flatulentie...
Een precies verklaring voor deze symptomen, is er nog niet. Waarschijnlijk zijn de klachten deels te wijten aan de overprikkelbaarheid van het centrale zenuwstelsel. Mogelijks spelen de benzodiazepinereceptoren, die ook in de darm aanwezig zijn, een rol in het proces.
Zowel gewichtsverlies als –toename kan optreden tijdens het ontwenningsproces. Sommige patiënten vertonen tijdelijke slikstoornissen.
In zeldzame gevallen kunnen deze digestieve klachten aanslepen tot chronische symptomen.

1.13. Immuunsysteem

Het is niet bewezen of er een verhoogde incidentie van infecties (verkoudheden, urineweginfecties, ...) is bij mensen tijdens een ontwenning van benzodiazepines. De stress die gepaard gaat met het ontwennen, en de eventueel bijhorende depressie, zouden mogelijks het immuunsysteem kunnen verzwakken. Dit is echter niet bewezen. Een gezonde levensstijl, beweging en een trage ontwenning, zijn van belang in het voorkómen van infecties.

1.14. Toevallen en convulsies

Benzodiazepines zijn goede anticonvulsiva. Bij te snelle onttrekking kunnen tgv. "rebound" epileptische aanvallen optreden. Deze complicaties is gelukkig zeer zeldzaam bij een trage ontwenning. Gebeurt het, ondanks alle voorzorgen, toch, dan blijft het meestal bij een eenmalig incident.
Psychosen, ernstige verwarring en delirium zijn ook beschreven bij snelle ontwenning, maar treden praktisch nooit op bij geleidelijke afbouw.

2. Langdurige symptomen

Men schat dat zo'n 10-15 % van de chronische gebruikers langdurige symptomen ondervindt na het stoppen van de benzodiazepines. Een geleidelijke afbouw op tempo van de patiënt voorkomt veel van deze klachten.
Het is niet bekend waarom sommigen langdurige klachten vertonen, en anderen niet.

2.1. Angst

Meerdere factoren kunnen aan de basis liggen van langdurige angstgevoelens na stoppen van benzodiazepines. Gedeeltelijk kan de angst verklaard worden door een leerstoornis tgv. Het chronische gebruik van benzodiazepines. Gedurende al de jaren dat de gebruiker benzodiazepines innam, heeft hij geen vaardigheden aangeleerd om met stress en angst om te gaan. Bovendien kunnen een aantal gebeurtenissen die vergeten waren door de benzodiazepines, opnieuw een invloed gaan uitoefenen in het leven van de patiënt.
De chronische gebruiker van benzodiazepines is vaak ook iemand met een angstige persoonlijkheid en een laag zelfbeeld. Deze zijn vaak aanleiding geweest tot het starten en het verdernemen van de benzodiazepines. Het kan lang duren vooraleer deze mensen hun zelfvertrouwen hervonden hebben.
Een andere factor in het ontwikkelen van langdurige angst is het optreden van beangstigende ervaringen tijdens het afbouwen. Mensen die een te snelle derving hebben meegemaakt, zonder dat ze hierin afdoende begeleid werden, kunnen een vorm van post-traumatisch stress probleem ontwikkelen.
Ondanks al deze factoren, verdwijnen de chronische angstklachten geleidelijk en houden zelden langer dan één jaar aan. Een goede begeleiding van de patiënt is hierbij zeer belangrijk.

2.2. Depressie

Depressie kan voor het eerst optreden na ontwenning, soms met een interval van enkele weken. De depressie kan ernstig zijn en lang aanhouden. Indien nodig kan een behandeling met antidepressiva en/of cognitieve therapie gestart worden. Meestal kan deze geleidelijk afgebouwd worden na 6-12 maanden.

2.3. Slapeloosheid

Dit kan zowel voorkomen bij angst, als bij depressie. In het geval van angst gaat het typisch om inslaapstoornissen. Depressie is eerder geassocieerd met 's ochtends vroeg wakker worden en regelmatig wakker worden in de loop van de nacht.
Soms kan slapeloosheid, als een geïsoleerd symptoom, blijven bestaan nadat de andere dervingssymptomen al lang verdwenen zijn. Toch kunnen de slechte slapers gerustgesteld worden: de natuurlijke herstelsystemen van het lichaam zorgen uiteindelijk wel voor een terugkeer van een adequaat slaappatroon.

2.4. Sensoriële en motorische stoornissen

In meerdere studies naar benzodiazepine-afbouw wordt tinnitus vermeld als één van de meest uitputtende symptomen. Het betreft hier een continu suizen of gonzen in het oor, en gaat vaak gepaard met een gedeeltelijke gehoorsdaling. Het kan één-of tweezijdig voorkomen en aanhouden gedurende jaren. De tinnitus na benzodiazepinestop reageert niet altijd op staandaardbehandelingen voor oorsuizen. Het advies van een specialist kan noodzakelijk zijn.
Een aantal onaangename lichamelijke sensaties kunnen gedurende lange tijd blijven aanhouden: het gevoel van speldenprikken, gevoelloosheid, brandende pijn. Hetzelfde geldt voor motorische klachten zoals spierspanning, zwakte , krampen en beven.
Hoewel de bovenstaande symptomen vaak nog verergeren onder invloed van stress, zijn ze niet enkel aan angst te wijten. Uit studies zou blijken dat een aantal symptomen zouden blijven aanhouden doordat de GABA-receptoren, na de ontwenning, niet terugkeren naar hun oorspronkelijke staat.
Dergelijke klachten kunnen deels verlicht worden door relaxatietherapie. Sommige symptomen reageren ook goed op carbamazepine of beta-blokkers.

2.5. Geheugen- en cognitiestoornissen

Een aantal chronische gebruikers klaagt over een blijvend verlies van intellectuele capaciteiten, aanhoudend na de ontwenning. Vooral geheugen-en concentratiestoornissen worden vermeld. Uit een aantal studies blijkt dat de intellectuele verbetering na ontwenning, zeer langzaam kan zijn. Sommige studies stellen zelfs nog verbetering vast na 4 tot 6 jaar.
Hieromtrent is de vraag gerezen of benzodiazepines structurele schade kunnen aanbrengen aan de hersenen. Onderzoeken via CT-scan hebben geen enkele morfologische verandering aangetoond bij chronische gebruikers van lage doses. Bij personen die chronisch hoge doses misbruiken zijn de resultaten niet overtuigend.

2.6. Gastro-intestinale klachten

Deze komen vaker voor bij personen met een voorgeschiedenis van digestieve problemen. De patiënten vermelden klachten van voedselallergie; de allergietesten echter blijven meestal negatief. Met een uitgebalanceerd dieet en algemene gezondheidsadviezen, gaan de meeste van deze klachten geleidelijk over.

BIJLAGE 3

AFBOUWSCHEMA'S

Schedule 1.

Withdrawal from high dose (6mg) alprazolam (Xanax) daily with diazepam (Valium) substitution (6mg alprazolam is approximately equivalent to 120mg diazepam)

	Morning	Midday/ afternoon	Evening/ Night	Daily diazepam equivalent
Starting dosage	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	alprazolam 2mg	120mg
Stage 1 (one week)	lprazolam 2mg	alprazolam 2mg	(alprazolam l.5mg (diazepam 10mg	120mg
Stage 2 (one week)	lprazolam 2mg	alprazolam 2mg	(alprazolam 1mg (diazepam 20mg	120mg
Stage 3 (one week)	alprazolam 1.5mg (diazepam l0mg	alprazolam 2mg	(alprazolam 1 mg (diazepam20mg	120mg
Stage 4 (one week)	lprazolam 1 mg (diazepam 20mg	alprazolam 2mg	(alprazolam 1 mg (diazepam 20mg	120mg
Stage 5 (1-2 weeks)	alprazolam 1 mg (diazepam 20mg	(alprazolam 1 mg (diazepam l0mg	(alprazolam 1 mg (diazepam 20mg	110mg
Stage 6 (1-2 weeks)	alprazolam 1 mg (diazepam 20mg	(alprazolam 1 mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 20mg	100mg
Stage 7 (1-2 weeks)	alprazolam 1 mg (diazepam 20mg	(alprazolam 1 mg (diazepam 10mg	Stop alprazolam diazepam 20mg	90mg
Stage 8 (1-2 weeks)	alprazolam 0.5mg (diazepam 20mg	(alprazolam 1 mg (diazepam 10mg	diazepam 20mg	80mg
Stage 9 (1-2 weeks)	alprazolam 0.5mg (diazepam 20mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	diazepam 20mg	70mg
Stage 10 (1-2 weeks)	(alprazolam 0.5mg (diazepam 20mg	Stop alprazolam diazepam 10mg	diazepam 20mg	60mg
Stage 11 (1-2 weeks)	Stop alprazolam diazepam 20mg	diazepam 10mg	diazepam 20mg	50mg
Stage 12 (1-2 weeks)	diazepam 25mg dose; divert 5mg each	Stop midday to morning and night doses	diazepam 25mg	50mg
Stage 13 (1-2 weeks)	diazepam 20mg	-	diazepam 25mg	45mg
Stage 14 (1-2 weeks)	diazepam 20mg	-	diazepam20mg	40mg

Continue as on Schedule 2, reducing from diazepam 40mg

Schedule 1: notes

1. There is no actual withdrawal (only diazepam substitution) in Stages 1-4, so these could be undertaken at weekly I ntervals (but you could take 2 weeks for each stage if preferred).
2. The evening dose of diazepam could be taken at bed-time, rather than with the alprazolam if that is usually taken earlier. (Do not take any other sleeping tablet).
3. Some dosage reduction occurs in later stages of the diazepam switchover (Stages 5-11), so these stages could be undertaken at two week intervals. Even at reducing doses, the diazepam should cover withdrawal from alprazolam, because by this time it has had time to work through the body and will be acting smoothly both day and night. The aim is to obtain a dose of diazepam which avoids withdrawal symptoms but is not so great as to make you sleepy.
4. At Stage 12 it would be sensible to move to twice daily dosage. Diazepam is long-acting and there is no need to take it more than twice a day. There is no reduction in dosage while you make this change (Stages 11 and 12).

Schedule 2 - Simple withdrawal from diazepam (Valium) 40mg daily (follow this schedule to complete Schedule 1)

	Morning	Night	Total daily dosage
Starting dosage	diazepam 20mg	diazepam 20mg	40mg
Stage 1 (1-2 weeks)	diazepam 18mg	diazepam 20mg	38mg
Stage 2 (1-2 weeks)	diazepam 18mg	diazepam 18mg	36mg
Stage 3 (1-2 Weeks)	diazepam 16mg	diazepam 18mg	34mg
Stage 4 (1-2 weeks)	diazepam 16mg	diazepam 16mg	32mg
Stage 5 (1-2 weeks)	diazepam 14mg	diazepam 16mg	30mg
Stage 6 (1-2 weeks)	diazepam 14mg	diazepam 14mg	28mg
Stage 7 (1-2 weeks)	diazepam 12mg	diazepam 14mg	26mg
Stage 8 (1-2 weeks)	diazepam 12mg	diazepam 12mg	24mg
Stage 9 (1-2 weeks)	diazepam 10mg	diazepam 12mg	22mg
Stage 10(1-2 weeks)	diazepam 10mg	diazepam 10mg	20mg
Stage 11(1-2 weeks)	diazepam 8mg	diazepam 10mg	18mg
Stage 12(1-2 weeks)	diazepam 8mg	diazepam 8mg	16mg
Stage 13(1-2 weeks)	diazepam 6mg	diazepam 8mg	14mg
Stage 14(1-2 weeks)	diazepam 5mg	diazepam 8mg	13mg
Stage 15(1-2 weeks)	diazepam 4mg	diazepam 8mg	12mg
Stage 16(1-2 weeks)	diazepam 3mg	diazepam 5mg	11mg
Stage 17(1-2 weeks)	diazepam 2mg	diazepam 8mg	10mg
Stage 18(1-2 weeks)	diazepam 1mg	diazepam 8mg	9mg
Stage 19(1-2 weeks)	-	diazepam 7mg	7mg
Stage 20(1-2 weeks)	-	diazepam 6mg	6mg
Stage 21(1-2 weeks)	-	diazepam 5mg	5mg
Stage 22(1-2 weeks)	-	diazepam 4mg	4mg
Stage 23(1-2 weeks)	-	diazepam 3mg	3mg
Stage 24(1-2 weeks)	-	diazepam 2mg	2mg
Stage 25(1-2 weeks)	-	diazepam 1mg	1mg

Schedule 2: Notes

1. You could probably manage Stages 1-5 (or even Stages 1-10) in weekly intervals (but take 2 weeks between stages if you prefer).
2. The later stages are probably better taken in 2 week intervals.
3. When you get down to a dose of 5mg daily, you could begin to decrease in 0.5mg doses, but most people manage with 1mg reductions.
4. You will need to utilise a mixture of 10mg, 5mg, and 2mg diazepam tablets to obtain the required dosages. Halve the (scored) 2mg tablet to obtain 1mg doses.
5. If your starting dose is 20mg diazepam daily, you could begin at Stage 10, but in this case you could reduce by 1mg every 2 weeks.
6. If starting from Schedule 1 (alprazolam 6mg daily) continue your reduction using this schedule.

Schedule 3. Withdrawal from lorazepam (Ativan) 6mg daily with diazepam (Valium) substitution (6mg lorazepam is approximately equivalent to 60mg diazepam)

	Morning	Midday/ afternoon	Evening/ night	Daily diazepam equivalent
Starting dosage	lorazepam 2mg	lorazepam 2mg	lorazepam 2mg	60mg
Stage 1 (one week)	lorazepam 2mg	lorazepam 2mg	(lorazepam 1 mg (diazepam 10mg	60mg
Stage 2 (one week)	(lorazepam 1.5mg (diazepam 5mg	lorazepam 2mg	(lorazepam 1 mg (diazepam 10mg	60mg
Stage 3 (one week)	(lorazepam 1.5mg (diazepam 5mg	lorazepam 2mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 15mg)	60mg
Stage 4 (one week)	(lorazepam 1.5mg (diazepam 5mg	(lorazepam 1.5mg (diazepam 5mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 15mg	60mg
Stage 5 (1-2 weeks)	(lorazepam 1.5mg (diazepam 5mg	(lorazepam 1.5mg (diazepam 5mg	Stop lorazepam diazepam 20mg	60mg
Stage 6 (1-2 weeks)	(lorazepam 1 mg (diazepam 5mg	(lorazepam 1.5mg (diazepam 5mg	diazepam 20mg	55mg
Stage 7 (1-2 weeks)	(lorazepam 1mg (diazepam 5mg	(lorazepam 1mg (diazepam 5mg	diazepam 20mg	50mg
Stage 8 (1-2 weeks)	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	(lorazepam 1mg (diazepam 5mg	diazepam 20mg	45mg
Stage 9 (1-2 weeks)	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	diazepam 20mg	40mg
Stage 10 (1-2 weeks)	Stop lorazepam diazepam 5mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	diazepam 20mg	35mg
Stage 11 (1-2weeks)	diazepam 5mg	stop lorazepam diazepam 5mg	diazepam 20mg	30mg
Stage 12 (1-2weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 18mg	28mg
Stage 13 (1-2weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 16mg	26mg
Stage 14 (1-2weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 14mg	24mg
Stage 15 (1-2weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 12mg	22mg
Stage 16 (1-2weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 10mg	20mg
Stage 17 (1-2weeks)	diazepam 5mg	diazepam 4mg	diazepam 10mg	19mg
Stage 18 (1-2weeks)	diazepam 4mg	diazepam 4mg	diazepam 10mg	18mg
Stage 19 (1-2weeks)	diazepam 4mg	diazepam 3mg	diazepam 10mg	17mg
Stage 20 (1-2weeks)	diazepam 3mg	diazepam 3mg	diazepam 10mg	16mg
Stage 21 (1-2weeks)	diazepam 3mg	diazepam 2mg	diazepam 10mg	15mg
Stage 22 (1-2weeks)	diazepam 2mg	diazepam 2mg	diazepam 10mg	14mg
Stage 23 (1-2weeks)	diazepam 2mg	diazepam 1mg	diazepam 10mg	13mg
Stage 24 (1-2weeks)	diazepam 1mg	diazepam 1mg	diazepam 10mg	12mg
Stage 25 (1-2weeks)	diazepam 1mg	Stop diazepam	diazepam 10mg	11mg
Stage 26 (1-2weeks)	Stop diazepam	-	diazepam 10mg	10mg
Stage 27 (1-2weeks)	-	-	diazepam 9mg	9mg
Stage 28 (1-2weeks)	-	-	diazepam 8mg	8mg
Stage 29 (1-2weeks)	-	-	diazepam 7mg	7mg
Stage 30 (1-2weeks)	-	-	diazepam 6mg	6mg
Stage 31 (1-2weeks)	-	-	diazepam 5mg	5mg
Stage 32 (1-2weeks)	-	-	diazepam 4mg	4mg
Stage 33 (1-2weeks)	-	-	diazepam 3mg	3mg
Stage 34 (1-2weeks)	-	-	diazepam 2mg	2mg
Stage 35 (1-2weeks)	-	-	diazepam 1mg	1mg
Stage 36	-	-	Stop diazepam	

Schedule 3 Notes

1. There is no actual withdrawal (only diazepam substitution) in Stages 1-5, so these could be undertaken at weekly intervals (but you could take 2 weeks if preferred).

2. The evening dose of diazepam could be taken at bed-time, rather than with the lorazepam if that is usually taken earlier. (Do not take any other sleeping tablet).

3. Some dosage reduction occurs during the later stages of the diazepam switchover (Stages 6-11), so these stages could be undertaken at two week intervals. Even at reducing doses, the diazepam should cover withdrawal from lorazepam, because by this time it has had time to work through the body and will be acting smoothly both day and night. The aim is to obtain a dose of diazepam which avoids withdrawal symptoms but is not so great as to make you sleepy.

4. Day-time doses of diazepam are gradually phased out (Stages 17-25); in succeeding stages you only need to phase out the night-time dose by 1mg every week or two.
5. A mixture of 10mg, 5mg and 2mg diazepam tablets will be needed to obtain the required doses. Halve the (scored) 2mg tablets to obtain 1mg doses.

Schedule 4 — Withdrawal from nitrazepam (Mogadon) 10mg at night with diazepam (Valium) substitution (Nitrazepam is approximately the same strength as diazepam)

Present dose	Bed-time dose nitrazepam 10mg
Stage 1 (1 week)	(nitrazepam 5mg (diazepam 5mg
Stage 2 (1 week)	Stop nitrazepam diazepam 10mg
Stage 3 (1-2 weeks)	diazepam 9mg
Stage 4 (1-2 weeks)	diazepam 8mg
Stage 5 (1-2 weeks)	diazepam 7mg
Stage 6 (1-2 weeks)	diazepam 6mg
Stage 7 (1-2 weeks)	diazepam 5mg
Stage 8 (1-2 weeks)	diazepam 4mg
Stage 9 (1-2 weeks)	diazepam 3mg
Stage 10 (1-2 weeks)	diazepam 2mg
Stage 11 (1-2 weeks)	diazepam 1mg
Stage 12	Stop diazepam

Schedule 4: notes

1. If you are taking more than 10mg nitrazepam, replace each 5mg nitrazepam, one at a time, with 5mg diazepam, then reduce the diazepam in 1mg or 2mg stages.

Schedule 5 — Withdrawal from clonazepam (Klonopin) l.5mg daily with substitution of diazepam (Valium) 0.5mg clonazepam is approximately equivalent to l0mg diazepam)

	Morning	Midday/ afternoon	Evening/ night	Daily diazepam equivalent
Starting dosage	clonazepam 0.5mg	clonazepam 0.5mg	clonazepam 0.5mg	
Stage 1 (1 week)	clonazepam 0.5mg	clonazepam 0.5mg	(clonazepam 0.25mg (diazepam 5mg	30mg
Stage 2 (1 week)	clonazepam 0.5mg	clonazepam 0.5mg	Stop clonazepam diazepam 10mg	30mg
Stage 3 (1 week)	(clonazepam 0.25mg (diazepam 5mg	clonazepam 5mg	diazepam 10mg	30mg
Stage 4 (1 week)	(clonazepam 0.25mg (diazepam 5mg	(clonazepam 0.25mg (diazepam 5mg	diazepam 10mg	30mg
Stage 5 (1 week)	Stop clonazepam diazepam l0mg	(clonazepam 0.25mg (diazepam 5mg	diazepam 10mg	30mg
Stage 6 (2 weeks)	diazepam 10mg	stop clonazepam diazepam 8mg	diazepam 10mg	28mg
Stage 7 (2 weeks)	diazepam 10mg	diazepam 6mg	diazepam 10mg	26mg
Stage 8 (2 weeks)	diazepam 10mg	diazepam 4mg	diazepam 10mg	24mg
Stage 9 (2 weeks)	diazepam 10mg	diazepam 2mg	diazepam 10mg	22mg
Stage 10 (2 weeks)	diazepam 10mg	stop diazepam	diazepam 10mg	20mg
Stage 11 (2 weeks)	diazepam 8mg	-	diazepam 10mg	18mg
Stage 12 (2 weeks)	diazepam 6mg	-	diazepam 10mg	16mg
Stage 13 (2 weeks)	diazepam 4mg	-	diazepam 10mg	14mg
Stage 14 (2 weeks)	diazepam 2mg	-	diazepam 10mg	12mg
Stage 15 (2 weeks)	stop diazepam	-	diazepam 10mg	10mg

Continue reducing remaining diazepam by 1 mg every 2 weeks (see Schedule 3 Stage 26)

Schedule 6 Withdrawal from clonazepam (Klonopin) 3mg daily with substitution of diazepam (Valium) (1 mg clonazepam is equivalent to 20mg diazepam)

	Morning	Midday/ afternoon	Evening/ night	Daily diazepam diazepam equivalent
Starting dosage	clonazepam 1 mg	clonazepam 1 mg	clonazepam 1 mg	60mg
Stage 1 (1-2 weeks)	clonazepam 1 mg	clonazepam 1 mg	(clonazepam 0.5mg (diazepam 10mg	60mg
Stage 2 (1-2 weeks)	(clonazepam 0.5mg (diazepam 10mg	clonazepam 1 mg	(clonazepam 0.5mg (diazepam 10mg	60mg
Stage 3 (1-2 weeks)	(clonazepam 0.5mg (diazepam 10mg	(clonazepam 0.5mg (diazepam 5mg	(clonazepam 0.5mg (diazepam 10mg	55mg
Stage 4 (1-2 weeks)	(clonazepam 0.5mg (diazepam 10mg	(clonazepam 0.5mg (diazepam 5mg	stop clonazepam diazepam 15mg	50mg
Stage 5 (1-2 weeks)	(clonazepam 0.25mg (diazepam 10mg	(clonazepam 0.5mg (diazepam 5mg	diazepam 15mg	45mg
Stage 6 (1-2 weeks)	(clonazepam 0.25mg (diazepam 10mg	(clonazepam 0.25mg (diazepam 5mg	diazepam 15mg	40mg
Stage 7 (1-2 weeks)	stop clonazepam diazepam 10mg	(clonazepam 0.25mg (diazepam 5mg	diazepam 15mg	35mg
Stage 8 (1-2 weeks)	diazepam 10mg	stop clonazepam diazepam 5mg	diazepam 15mg	30mg
Stage 9 (1-2 weeks)	diazepam 10mg	diazepam 2.5mg	diazepam 15mg	27.5mg
Stage 10 (1-2 weeks)	diazepam 12mg	stop diazepam	diazepam 15mg	27mg
Stage 11 (1-2 weeks)	diazepam 10mg	-	diazepam 15mg	25mg
Stage 12 (1-2 weeks)	diazepam 10mg	-	diazepam 14mg	24mg
Stage 13 (1-2 weeks)	diazepam 10mg	-	diazepam 12mg	22mg
Stage 14 (1-2 weeks)	diazepam 10mg	-	diazepam 10mg	20mg

Continue from Schedule 5, Stage 10

Note: The small reduction (27.5mg to 27mg) between Stages 9 and 10 is to allow you to adjust to twice daily dose

Schedule 7 **Withdrawal from alprazolam (Xanax) 4mg daily with diazepam (Valium) substitution (4mg alprazolam is approximately equivalent to 80mg diazepam)**

	Morning	Midday	Afternoon	Evening	Daily diazepam equivalent
Starting dosage	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	80mg
Stage 1 (1 week)	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	alprazolam 1 mg	(alprazolam 0. 5mg (diazepam 10mg	80mg
Stage 2 (1 week)	alprazolam 1 mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam l0mg	alprazolam 1 mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	80mg
Stage 3 (1 week)	(alprazolam 0.5mg (diazepam l0mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	alprazolam 1 mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	80mg
Stage 4 (1 week)	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	80mg
Stage 5 (1 week)	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	stop alprazolam diazepam 20mg	80mg
Stage 6 (2 weeks)	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	diazepam 20mg	75mg
Stage 7 (2 weeks)	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.5mg (diazepam 10mg	diazepam 20mg	70mg
Stage 8 (2 weeks)	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	diazepam 20mg	65mg
Stage 9 (2 weeks)	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	stop alprazolam diazepam 10mg	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	diazepam 20mg	60mg
Stage 10 (2 weeks)	stop alprazolam diazepam 10mg	diazepam 10mg	(alprazolam 0.25mg (diazepam 10mg	diazepam 20mg	55mg
Stage 11 (2 weeks)	diazepam 10mg	diazepam 10mg	stop alprazolam diazepam 10mg	diazepam 20mg	50mg
Stage 12 (2 weeks)	diazepam 10mg	diazepam 5mg	diazepam 10mg	diazepam 20mg	45mg
Stage 13 (2 weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 10mg	diazepam 20mg	40mg
Stage 14 (2 weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 20mg	35mg
Stage 15 (2 weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 15mg	30mg
Stage 16 (2 weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 12.5mg	27.5mg
Stage 17 (2 weeks)	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 5mg	diazepam 10mg	25mg
Stage 18 (2 weeks)	diazepam 5mg	diazepam 2.5mg	diazepam 5mg	diazepam 10mg	22.5mg
Stage 19 (2 weeks)	diazepam 5mg	stop midday dose	diazepam 5mg	diazepam 10mg	20mg
Stage 20 (2 weeks)	diazepam 4mg	-	diazepam 5mg	diazepam 10mg	19mg
Stage 21 (2 weeks)	diazepam 4mg	-	diazepam 4mg	diazepam 10mg	l8mg

Stage 22 (2 weeks)	diazepam 4mg	-	diazepam 3mg	diazepam 10mg	17mg
Stage 23 (2 weeks)	diazepam 3mg	-	diazepam 3mg	diazepam 10mg	16mg
Stage 24 (2 weeks)	diazepam 3mg	-	diazepam 2mg	diazepam 10mg	15mg
Stage 25 (2 weeks)	diazepam 2mg	-	diazepam 2mg	diazepam 10mg	14mg
Stage 26 (2 weeks)	diazepam 2mg	-	stop diazepam	diazepam 10mg	12mg
Stage 27 (2 weeks)	stop diazepam	-	-	diazepam 10mg	10mg

Continue reducing diazepam by 1mg every 2 weeks (see Schedule 3, Stage 26)

Note: The evening diazepam dose can be taken at bed-time, rather than with alprazolam if that is usually taken earlier.

Schedule 8 Withdrawal from lorazepam (Ativan) 3mg daily with diazepam (Valium Substitution (3mg lorazepam is approximately equivalent to 30mg diazepam)

	Morning	Midday/ afternoon	Evening/ night	Daily diazepam
Starting dosage	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	30mg
Stage 1 (1 week)	lorazepam 1 mg	lorazepam 1 mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	30mg
Stage 2 (1 week)	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	lorazepam 1 mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	30mg
Stage 3 (1 week)	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	30mg
Stage 4 (1 week)	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	Stop lorazepam diazepam 10mg	30mg
Stage 5 (1 week)	Stop lorazepam diazepam 10mg	(lorazepam 0.5mg (diazepam 5mg	diazepam 10mg	30mg
Stage 6 (1 week)	diazepam 10mg	Stop lorazepam diazepam 10mg	diazepam 10mg	30mg
Stage 7 (1-2weeks)	diazepam 10mg	diazepam 8mg	diazepam 10mg	28mg
Stage 8 (1-2 weeks)	diazepam 8mg	diazepam 8mg	diazepam 10mg	26mg
Stage 9 (1-2weeks)	diazepam 8mg	diazepam 6mg	diazepam 10mg	24mg
Stage 10 (1-2weeks)	diazepam 6mg	diazepam 6mg	diazepam 10mg	22mg
Stage 11 (1-2weeks)	diazepam 6mg	diazepam 4mg	diazepam 10mg	20mg
Stage 12 (1-2weeks)	diazepam 6mg	diazepam 2mg	diazepam 10mg	18mg
Stage 13 (1-2weeks)	diazepam 6mg	Stop diazepam	diazepam 10mg	16mg
Stage 14 (1-2weeks)	diazepam 5mg	-	diazepam 10mg	15mg
Stage 15 (1-2weeks)	diazepam 4mg	-	diazepam 10mg	14mg
Stage 16 (1-2weeks)	diazepam 3mg	-	diazepam 10mg	13mg
Stage 17 (1-2weeks)	diazepam 2mg	-	diazepam 10mg	12mg
Stage 18 (1-2weeks)	diazepam 1mg	-	diazepam 10mg	11mg
Stage 19 (1-2weeks)	Stop diazepam	-	diazepam 10mg	10mg

Continue reducing night time diazepam by 1 mg every 1-2 weeks (See Schedule 3, Stage 26)

Schedule 9 Withdrawal from temazepam (Restoril) 30mg nightly with diazepam substitution (30mg temazepam is approximately equivalent to 15mg diazepam)

	Night-time	Equivalent diazepam dosage
Starting dosage	temazepam 30mg	15mg
Stage 1 (1-2 weeks)	(temazepam 15mg (diazepam 7.5mg	15mg
Stage 2 (1-2 weeks)	(temazepam 7.5mg (diazepam 12mg	15.75mg
Stage3 (1-2 weeks)	stop temazepam diazepam 15mg	15mg
Stage 4 (1-2 weeks)	diazepam 14mg	14mg
Stage 5 (1-2 weeks)	diazepam 13mg	13mg
Stage 6 (1-2 weeks)	diazepam 12mg	12mg
Stage 7 (1-2 weeks)	diazepam 11mg	11 mg
Stage 8 (1-2 weeks)	diazepam 10mg	10mg
Stage 9 (1-2 weeks)	diazepam 9mg	9mg
Stage 10 (1-2 weeks)	diazepam 8mg	8mg
Stage 11 (1-2 weeks)	diazepam 7mg	7mg
Stage 12 (1-2 weeks)	diazepam 6mg	6mg
Stage 13 (1-2 weeks)	diazepam 5mg	5mg
Stage 14 (1-2 weeks)	diazepam 4mg	4mg
Stage 15 (1-2 weeks)	diazepam 3mg	3mg
Stage 16 (1-2 weeks)	diazepam 2mg	2mg
Stage 17 (1-2 weeks)	diazepam 1mg	1mg
Stage 18	Stop diazepam	